

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



CONTRIBUCIÓN A LA RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA EN EL
TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS LOCALMENTE
AVANZADO RESECADO

TESIS DOCTORAL DE:

FREDY RAÚL ATAHUALPA ARENAS

BAJO LA DIRECCIÓN DE:

**JOSÉ LUIS GARCÍA SABRIDO
FELIPE ÁNGEL CALVO MANUEL**

Madrid, 2013

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



TESIS DOCTORAL

**"CONTRIBUCIÓN DE LA RADIOTERAPIA
INTRAOPERATORIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE
PÁNCREAS LOCALMENTE AVANZADO RESECADO"**

FREDY RAUL ATAHUALPA ARENAS

SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL Y DEL APARATO DIGESTIVO

SERVICIO DE ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

MADRID, 2012

DIRECTORES DE TESIS:

- **PROFESOR JOSÉ LUIS GARCÍA SABRIDO**

Profesor Titular de Cirugía

Departamento de Cirugía

Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid

Jefe de Servicio de Cirugía General y Digestivo III

Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid

- **PROFESOR FELIPE ÁNGEL CALVO MANUEL**

Catedrático de Oncología Radioterápica

Departamento de Radiología y Medicina Física

Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid

Jefe de Departamento de Oncología

Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid

AGRADECIMIENTOS.

Al Profesor José Luis García Sabrido, mi maestro y mentor, gracias a sus enseñanzas e incondicional ayuda es el guía idóneo que ha hecho posible alcanzar uno de mis anhelados objetivos profesionales.

Al Profesor Felipe Calvo Manuel, la información, la experiencia y el tiempo ofrecidos han sido de incalculable valor para la realización de este trabajo.

A mis compañeros médicos residentes y adjuntos de cirugía general así como a todos los miembros del equipo sanitario del Servicio de Cirugía General III y de los servicios en los cuales se realizó este trabajo que colaboraron de forma directa o indirecta con su elaboración.

Al Sistema de Salud Español por la acogida recibida como extranjero en la Madre Patria, tras una etapa inicial de formación en mi país, Perú, voy afianzando mi formación académica y profesional.

A mis padres y hermanas, gracias a su infatigable apoyo constituyen una fuente de motivación constante y el pilar fundamental en mi vida, y a quienes finalmente debo este logro.

“La ambición es el último refugio del fracaso”

Oscar Wilde (1854-1900)

Dramaturgo y novelista irlandés.

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS.

ACPLA	: Adenocarcinoma de Páncreas Localmente Avanzado
ADN	: Ácido desoxiribonucleico
AHPBA	: American Hepato-Pancreato-Biliary Association
AMS	: Arteria Mesentérica Superior
cGy	: CentiGray
CPRE	: Colangio Pancreatografía Retrógrada Endoscópica
CTPH	: Colangiografía Trans-Parieto Hepática
DPC	: Duodeno Pancreatectomía Cefálica
DPT	: Duodeno Pancreatectomía Total
EBRT	: External Beam Radiation Therapy
FDG	: Fluoro-deoxy-glucose
Gy	: Gray
ISIORT	: International Society of IntraOperative Radiation Therapy
MeV	: Megaelectron Voltio
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NCI	: National Cancer Institute
OR	: Odds Ratio
PanIN	: Neoplasia Intraepitelial de Páncreas
PET	: Positron Emission Tomography
QRT	: Quimioradioterapia
QT	: Quimioterapia
RECIST	: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RIO	: Radioterapia Intraoperatoria
RM	: Resonancia Magnética
RtE	: Radioterapia externa
RT	: Radioterapia
SEER	: Surveillance Epidemiology and End Results
SSO	: Society of Surgical Oncology
SUV	: Standard Uptake Value

TAC	: Tomografía Axial Computarizada
TRG	: Tumor Regression Grading to Neoadjuvant Radiochemotherapy
VE	: Vena Esplénica
VMS	: Vena Mesentérica Superior
VP	: Vena Porta
5-FU	: 5 FluoroUracilo

ÍNDICE.

I.	Introducción.....	17
II.	Generalidades.....	23
	1. Embriología e histología.....	25
	2. Anatomía quirúrgica.....	29
	3. Patología.....	39
	3.1 Macroscópica.....	39
	3.2 Microscópica.....	40
	4. Cuadro clínico.....	46
	5. Diagnóstico.....	51
	6. Estadíaje.....	68
	7. Tratamiento.....	71
	7.1 Historia de la cirugía en el cáncer de páncreas.....	75
	7.2 Tratamiento de la enfermedad precoz.....	80
	7.3 Tratamiento de la enfermedad localmente avanzada resecable.....	102
	7.4 Tratamiento de la enfermedad localmente avanzada resecable límite.....	110
	7.5 Tratamiento de la enfermedad localmente avanzada irresecable sistémica.....	117
	7.6 Radioterapia externa.....	121
	7.7 Radioterapia Intraoperatoria.....	126
III.	Justificación.....	135
IV.	Hipótesis y objetivos.....	139
V.	Pacientes y métodos.....	145
VI.	Resultados.....	153
VII.	Discusión.....	175
VIII.	Conclusiones.....	205
IX.	Bibliografía.....	209
X.	Apéndice.....	235

I. INTRODUCCIÓN.

El cáncer de páncreas es la cuarta causa de muerte relacionada al cáncer en los Estados Unidos y la sexta en Europa¹. Sólo en el año 2008 se han diagnosticado 37,700 nuevos casos en Norteamérica de los cuales 34,300 han muerto³ y se ha estimado que en el año 2011 se diagnosticaron 44,030 nuevos casos de los que fallecieron 37,660 (National Cancer Institute, SEER Cancer Statistics). Es más frecuente la población mayor de 65 años, su pronóstico es sombrío y por lo general, los resultados tras el tratamiento continúan siendo desfavorables.

Las causas del cáncer de páncreas son desconocidas. Aproximadamente el 5-10% de estos pacientes tienen una historia familiar de la enfermedad². Existen algunos síndromes genéticos como el cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (síndrome Lynch II), el cáncer de mama familiar relacionado a la mutación del gen BRCA2, el síndrome de Peutz-Jeghers, el síndrome de ataxia telangiectasia, el síndrome familiar de nevus atípicos y melanoma y la pancreatitis hereditaria; los cuales incrementan el riesgo de padecer cáncer de páncreas entre 4 y 130 veces^{1,109}. Además están descritos algunos factores ambientales relacionados con su desarrollo, de los cuales sólo se ha encontrado evidencia causal con el tabaco. Los fumadores tienen un incremento del riesgo de 2.5 – 3.6% de desarrollar cáncer de páncreas. Otros posibles factores de riesgo son la ingesta de alcohol, el consumo de café, el consumo de aspirina, la pancreatitis crónica, la diabetes mellitus, la dieta rica en colesterol o calorías y la colecistectomía previa³.

En los años recientes se han obtenido muchos avances en la comprensión de la biología molecular, diagnóstico y estadiaje de

tumores de páncreas en estadio precoz; sin embargo es poco lo que se ha conseguido en el caso de la enfermedad avanzada.

El tipo histológico más frecuente de cáncer de páncreas es el adenocarcinoma ductal y dentro de este la mayoría son adenocarcinomas bien o moderadamente diferenciados¹⁶⁷.

El incremento en el número de intervenciones por cáncer de páncreas en las últimas 3 décadas guarda relación con la disminución de las complicaciones y de la mortalidad postoperatorias. Es difícil comparar las curvas de supervivencia institucionales ya que existen múltiples variables de confusión que intervienen como la edad del paciente, comorbilidades y estado socio-económico que pueden influir sobre la supervivencia de esta enfermedad⁸.

La resección quirúrgica del adenocarcinoma de páncreas es el patrón oro del tratamiento si la enfermedad es resecable; y en el caso de estar localizada en la cabeza de la glándula (que es lo más frecuente) el procedimiento quirúrgico consiste en la duodenopancreatectomía cefálica. Existen diversas técnicas quirúrgicas, variantes técnicas, tipos de linfadenectomía, protocolos de neoadyuvancia o de adyuvancia; pero a día de hoy en todos estos abordajes terapéuticos los resultados son persistentemente modestos.

Por lo tanto aunque se han experimentado muchos abordajes en cuanto a las estrategias del tratamiento de esta enfermedad, especialmente respecto a la quimioterapia o quimiorradiación basada en gemcitabina, su pronóstico adverso se pone de manifiesto a través de los siguientes datos: la tasa de supervivencia global por cáncer de páncreas es del 20% en el primer año y < 5% a los 5 años, menos del 20% se presentan como tumores resecables y

potencialmente curables, además la tasa de recidiva local tras una cirugía con intención curativa y márgenes negativos es mayor al 25 – 30%³.



Figura 1. Vista macroscópica del adenocarcinoma de cabeza de páncreas localmente avanzado en un corte transversal.

Las razones que explican estos malos resultados en el tratamiento del cáncer de páncreas incluyen la incapacidad para la detección del cáncer en estadios tempranos, aunque actualmente al momento del diagnóstico esta enfermedad se considera como una patología sistémica con un tratamiento poco efectivo en casos de enfermedad avanzada¹¹¹.

La utilización de la radioterapia dentro del esquema de tratamiento adyuvante en estos pacientes es debatido¹¹². La

neoadyuvancia y sus teóricas ventajas están siendo sólo parcialmente comprobadas con algunos resultados optimistas⁷⁵.

Una de las técnicas en el abordaje multimodal del cáncer de páncreas resecado incluye la administración de radioterapia intraoperatoria (RIO) empleada en múltiples instituciones con el fundamento de aplicar una dosis elevada de radioterapia dirigida al lecho quirúrgico minimizando las complicaciones de la radioterapia externa. La visualización directa durante su aplicación sobre el campo quirúrgico con protección de las estructuras vulnerables permite la administración de tales dosis en reemplazo de las dosis limitadas de la radioterapia externa. El objetivo de la RIO es mejorar el control local y la supervivencia libre de enfermedad y por lo tanto una mejor supervivencia global, aplicada tras la resección quirúrgica particularmente en caso de presencia de márgenes quirúrgicos dudosos o positivos. Los resultados de su aplicación hasta la actualidad son objeto de debate¹¹³. El uso clínico de la RIO desde su primera descripción en 1906 por Comas y Prio¹¹⁴ en Barcelona, España, ha evolucionado en gran magnitud especialmente durante las últimas tres décadas. Su aplicación se ha dinamizado con aceleradores lineales implementados en quirófanos diseñados especialmente para este fin.

El propósito de este trabajo es analizar la experiencia de nuestro servicio en cuanto a la aplicación de la RIO en un contexto de tratamiento multimodal a pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado y compararlo con un grupo control de pacientes que no recibieron RIO.

II. GENERALIDADES.

1. EMBRIOLOGÍA E HISTOLOGÍA.

1.1 EMBRIOLOGÍA.

Durante la cuarta semana de gestación dos brotes endodérmicos surgen del duodeno; uno de ellos, el brote pancreático ventral se localiza cercano al conducto biliar y el segundo, el brote pancreático dorsal forma el cuerpo y la cola del páncreas en el mesenterio dorsal. Casi sobre la quinta semana surge del divertículo hepático el brote pancreático ventral del cual se desarrolla el segmento inferior de la cabeza del páncreas y el proceso uncinado. Posteriormente el duodeno rota junto al páncreas ventral y la vía biliar común para localizarse ambos en la cara medial del duodeno. En la séptima semana se unen los brotes pancreáticos así como sus conductos, el conducto pancreático principal surge de la unión de la porción distal del conducto pancreático dorsal y todo el conducto pancreático ventral. La parte proximal del conducto pancreático dorsal se atrofia o forma el conducto pancreático accesorio. Al tercer mes se desarrollan los islotes y se dispersan en todo el páncreas¹³².

1.2 HISTOLOGÍA.

El páncreas está formado por tejido glandular exocrino y endocrino.

El parénquima exocrino está formado por células glandulares acinares y células ductales. Las primeras están dispuestas alrededor de un conducto excretor formando acinos; los cuales excretan sus productos a los conductos excretores. Los acinos están conformados por un grupos de células exocrinas piramidales que proyectan sus vértices hacia la luz del conducto y que se disponen en estructuras esferoidales. Tienen núcleos basales con citoplasma basófilo, abundante retículo endoplásmico y en la porción apical de la célula existen abundantes gránulos secretores eosinófilos (gránulos zimógenos). Las secreciones del páncreas exocrino son en su mayoría formas inactivas de enzimas proteolíticas como la amilasa, lipasa, fosfolipasa A, colesterol esterasa, peptidasas, nucleasas, tripsina y quimotripsina además de electrolitos y bicarbonato.

Los conductos están constituidos por células columnares altas con abundantes gránulos de mucina, conforme los conductos se hacen mas pequeños su epitelio se hace cuboidal y contienen menos gránulos de mucina.

Los conductos pancreáticos excretores son:

- conducto intercalar
- conducto intralobulillar
- conducto interlobulillar
- conducto de Wirsung y Santorini

Es característica la presencia de las células centroacinares localizadas entre la unión de los ductos y acinos; son semejantes a las células acinares pero no contienen los gránulos zimógenos.

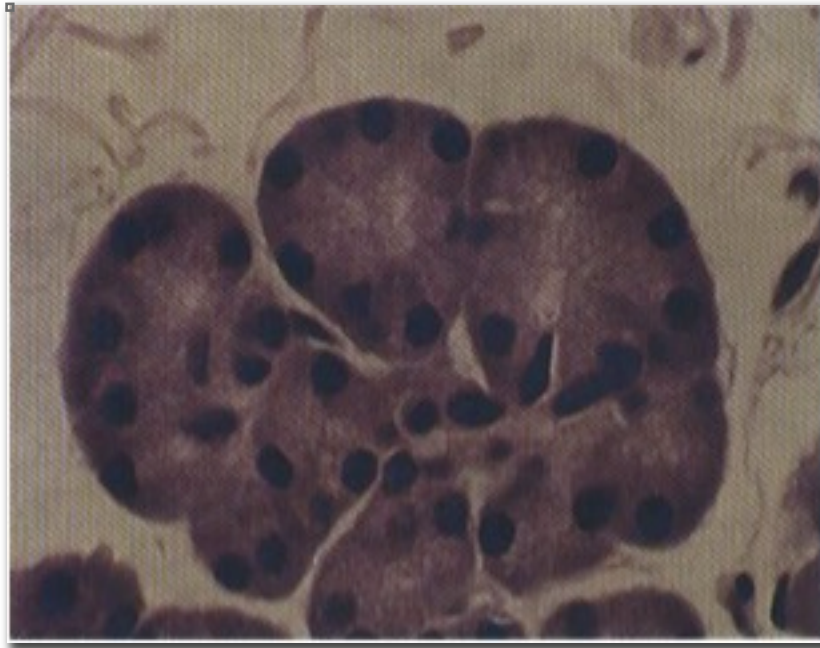


Figura 2. Páncreas exocrino: células acinares piramidales con orientación radial.

El parénquima glandular endocrino está compuesto por los islotes de Langerhans, grupos de células secretoras de hormonas dispuestas en forma de cordones sostenidas por redes de reticulina y entre las cuales existen numerosos capilares fenestrados. El parénquima endocrino constituye el 1 – 3% del volumen del páncreas y los islotes son más abundantes en la cola de la glándula. Son células pequeñas de citoplasma granular. En las tinciones estándar de

hematoxilina – eosina del parénquima pancreático no se distingue el tipo de células endocrinas, lo que requiere de tinciones especiales. Los principales tipos celulares de los islotes son las células alfa, beta, delta y células PP. Las mas abundantes son las células beta.

El estroma lo conforma tejido conectivo trabecular, distribuido en una delicada cápsula que rodea al páncreas. De ésta parten tabiques que dividen la glándula en lobulillos y por los cuales recorren los vasos y nervios¹¹⁷.

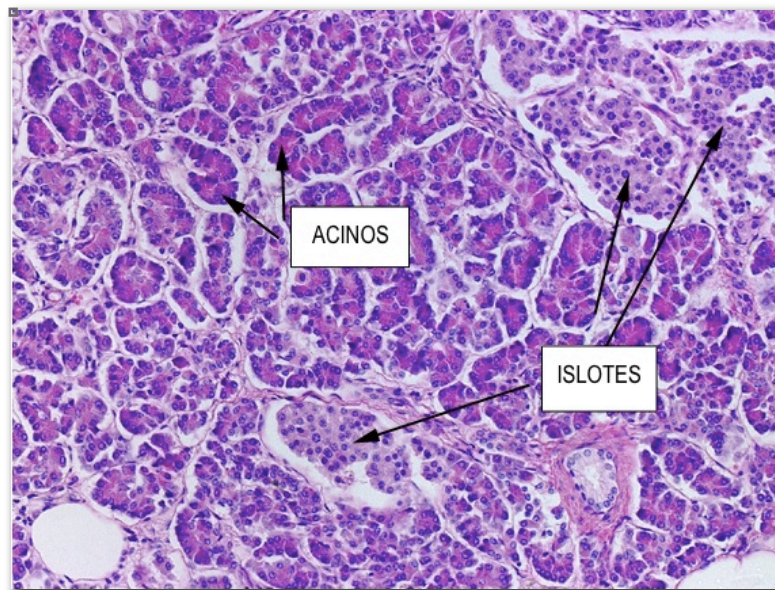


Figura 3. Histología normal del páncreas.

2. ANATOMÍA QUIRÚRGICA.

El conocimiento de la anatomía del área pancreática es de importancia trascendental para su correcta exploración quirúrgica así como para la adecuada interpretación de los estudios de imagen.

El páncreas es un órgano fijo, está alojado en el espacio retroperitoneal en posición transversa entre el duodeno hacia la derecha y el bazo hacia la izquierda.

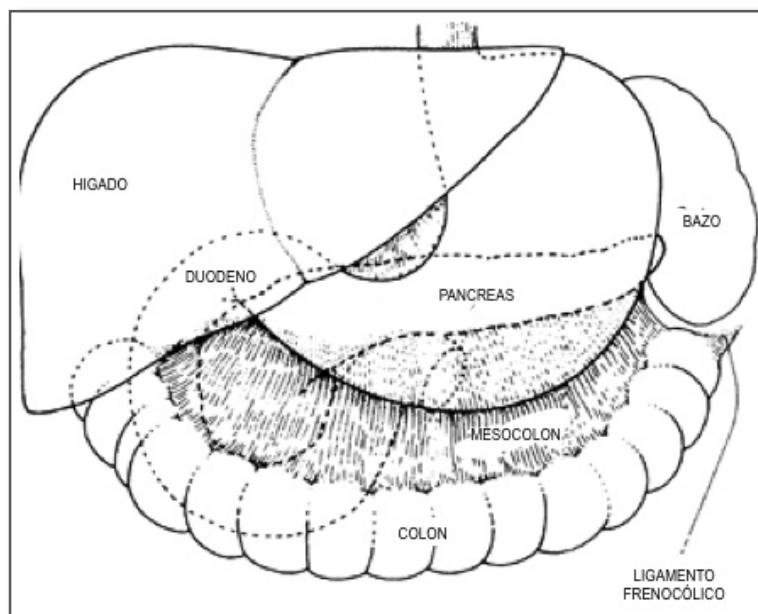


Figura 4. Situación retroperitoneal del páncreas.

Debido a su compleja localización anatómica y a su difícil exploración clínica como radiológica, ha sido durante mucho tiempo un órgano inaccesible.

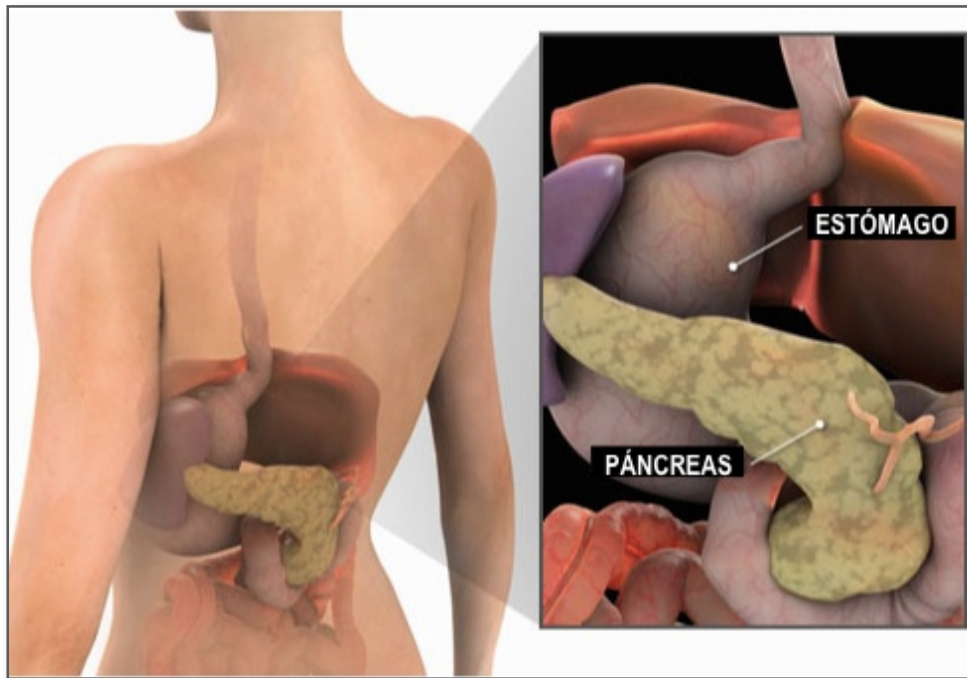


Figura 5. Localización anatómica retroperitoneal del páncreas.

Anatómicamente está dividido en: cabeza, proceso uncinado, cuello, cuerpo y cola. En la cabeza por sus caras anterior y posterior se encuentran las arcadas vasculares pancreatoduodenales anterior y posterior repectivamente. Además contiene el segmento intrapancreático del colédoco. El proceso uncinado es una prolongación de la cabeza del páncreas que se prolonga por detrás de los vasos mesentéricos superiores sobre la aorta y la vena cava inferior. El cuello es la porción correspondiente al paso de los vasos mesentéricos

superiores y la porta. El cuerpo está en relación a la aorta, el pilar diafragmático izquierdo, el riñón izquierdo y su pedículo, la glándula adrenal izquierda y la vena esplénica. La cola alcanza el hilio esplénico en el 50% de casos y se continúa con el ligamento esplenorenal.

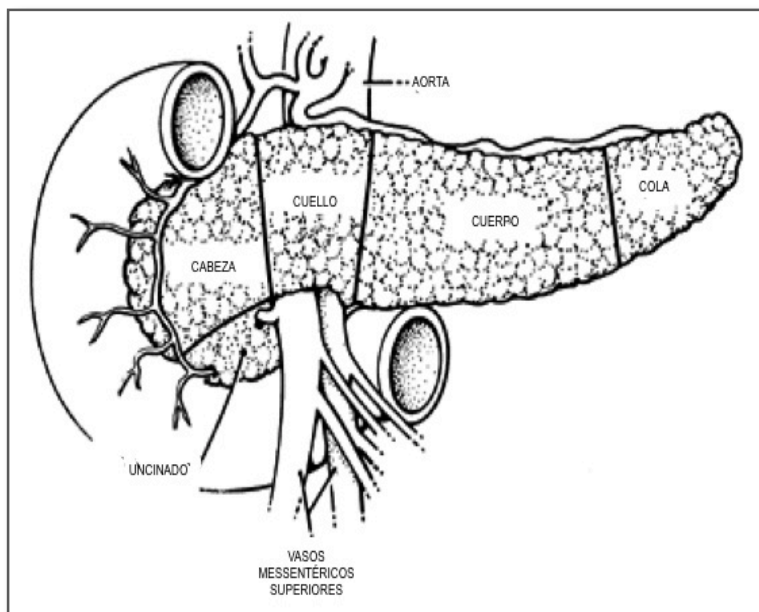


Figura 6. División anatómica del páncreas.

Las relaciones anatómicas de la glándula con los grandes vasos del abdomen es de crucial importancia en el tratamiento quirúrgico del cáncer de páncreas; no solamente por el conocimiento de la anatomía quirúrgica sino además debido a su trascendencia en cuanto a resecabilidad. El conflicto de espacio limitado por la aorta, cava inferior, vasos mesentéricos superiores y porta forman una encrucijada limitante de la resecabilidad de los tumores localmente avanzados.

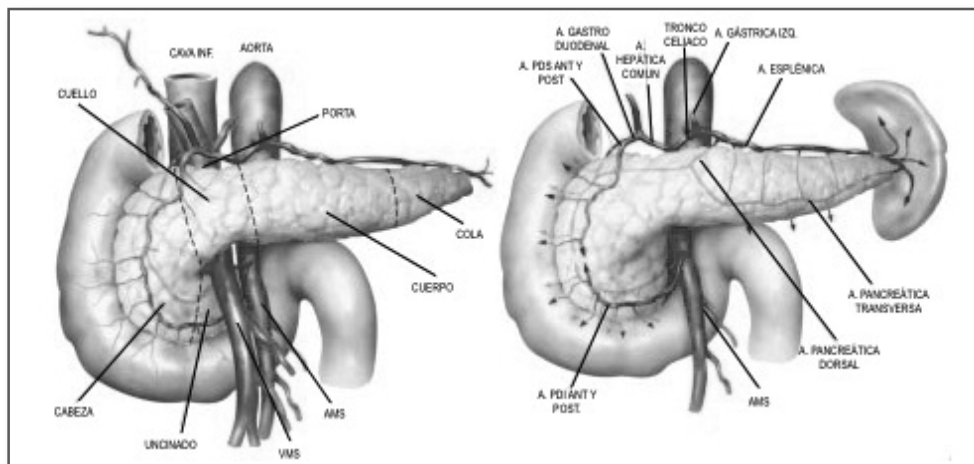


Figura 7. Relación anatómica del páncreas con los grandes vasos del abdomen (vista anterior y posterior).

El drenaje exocrino de la glándula es a través del conducto pancreático principal, de Wirsung, el que tras un trayecto posterior e inferior en la cabeza de la glándula se horizontaliza alcanzando la superficie posterior de la vía biliar y entrar en la segunda porción duodenal en la papila mayor a la altura de la segunda vertebra lumbar. El conducto pancreático accesorio, de Santorini, drena la porción anterosuperior de la cabeza del páncreas y drena en el duodeno en la papila menor o en el conducto de Wirsung. En aproximadamente el 10% de pacientes no existe comunicación entre los conductos pancreáticos principal y accesorio. Además no existe papila menor en el 30% de pacientes. La papila mayor es una proyección en la mucosa duodenal en la cual drenan la vía biliar y el conducto pancreático que se localiza a 7 – 10 cms del píloro. La ampolla es la unión de los

conductos biliar y pancreático, una dilatación del canal común biliopancreático. La recomendación anatómica para las esfinterotomías con el fin de evitar el sangrado y perforaciones es realizar la incisión a las horas 10 u 11 con una longitud de 5 – 8 mms; la profundidad óptima de la incisión para evitar el sangrado no se conoce. La arteria causante del sangrado tras la esfinterotomía es la rama retroduodenal o una arteria hepática derecha anómala originada en la mesentérica superior. El esfínter de Oddi se refiere a las fibras musculares lisas que rodean una porción intramural del conducto biliar y la ampolla¹¹⁵.

2.1. Vascularización del páncreas.

El páncreas recibe irrigación arterial del tronco celíaco y de la arteria mesentérica superior. Posiblemente el aporte arterial más importante del páncreas proviene de la arteria esplénica.

La cabeza del páncreas junto a la segunda – tercera porción duodenal tienen aporte vascular de las arcadas arteriales pancreatoduodenales anterior y posterior que son ramas constantes de la arteria gastroduodenal y de la arteria mesentérica superior. La irrigación compartida del páncreas con estas porciones duodenales son el obstáculo de realizar una pancreatectomía sin duodenectomía. En el cuello la arteria pancreática dorsal nace de la arteria esplénica y emite ramas tanto hacia la cabeza como hacia el cuerpo y la cola del órgano dando origen a la arteria pancreática transversa y a múltiples anastomosis colaterales. La arteria gastroduodenal tras su origen de la arteria hepática común se divide en las arterias supraduodenal, retroduodenal, gastroepiploica derecha y pancreatoduodenal superior; ésta última finalmente da dos troncos anterior y posterior. La arteria

pancreatoduodenal anterosuperior tras dar entre 8 – 10 ramas a la cara anterior del páncreas se une a la arteria pancreatoduodenal anteroinferior rama de la primera yeyunal proveniente de la arteria mesentérica superior. Las arterias pancreatoduodenales posterosuperior y posteroinferior también se anastomosan formando un arcada vascular. La arteria esplénica recorre la superficie posterosuperior del cuerpo y cola del páncreas, siendo su primera rama la arteria gástrica posterior y a continuación emite la arteria pancreática dorsal. Posteriormente surge la arteria pancreática magna a la altura de la unión del cuerpo y cola. La arteria pancreática caudal surge de la porción distal de la arteria esplénica, gastroepiploica izquierda o del hilio esplénico.

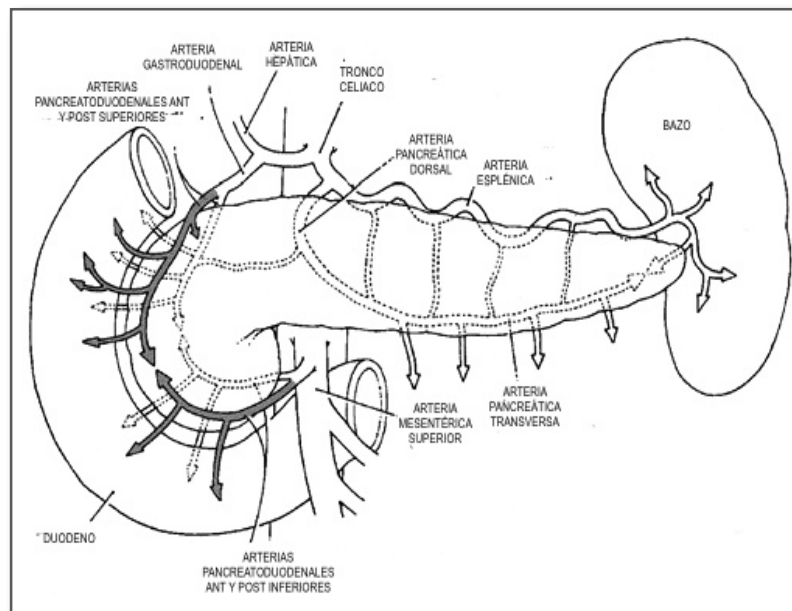


Figura 8. Vascularización arterial de la cara anterior del páncreas.

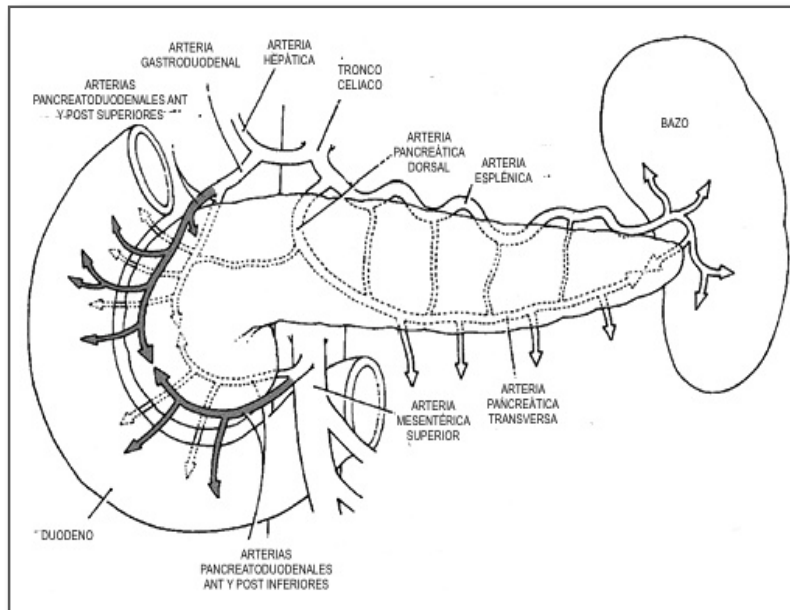


Figura 9. Vascularización arterial de la cara posterior del páncreas.

La mayor parte del drenaje venoso sigue a la irrigación arterial y da lugar a la formación de la vena porta detrás del cuello del páncreas por la unión de la vena mesentérica superior y la vena esplénica. La desembocadura de la vena mesentérica inferior es variable; en la tercera parte de casos desemboca en la unión de la VMS y VP, en otra tercera parte de casos lo hace en la VMS y finalmente en la tercera parte de casos restante lo hace en la vena esplénica. La vena porta está apoyada sobre la vena cava inferior y continua su recorrido hacia el hilio hepático a la izquierda de la vía biliar y a la derecha de la arteria hepática¹¹⁵.

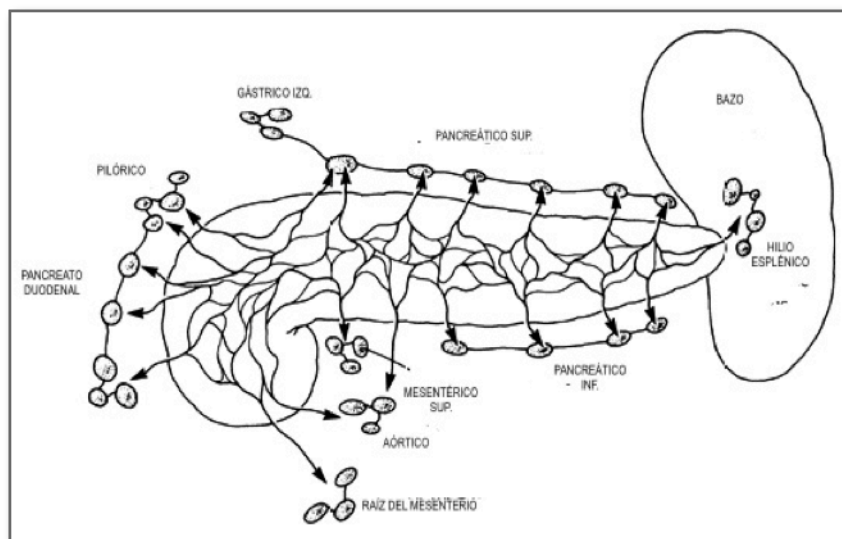


Figura 11. Drenaje linfático del páncreas.

El drenaje linfático sigue la dirección hacia el duodeno y no en sentido inverso. No existe comunicación entre los linfáticos del peripancreáticos y las curvaturas mayor o menor gástrica.

Otra clasificación de los ganglios peripancreáticos sigue la clasificación japonesa¹¹⁵.

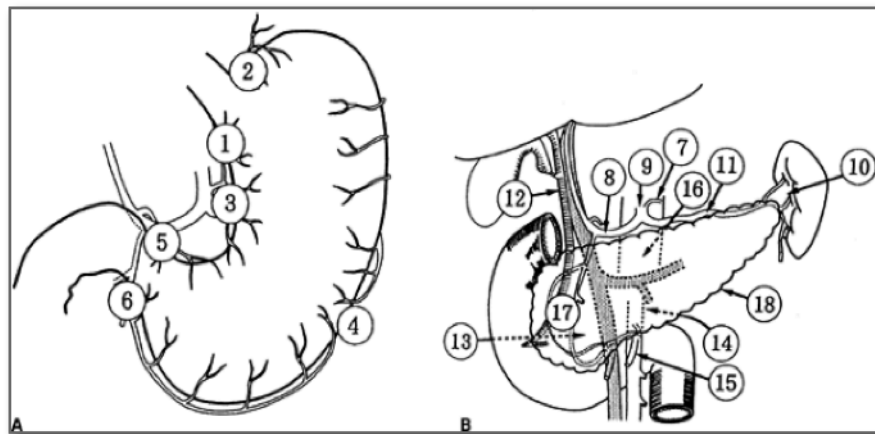


Figura 12. Grupos ganglionares del páncreas de acuerdo a la clasificación japonesa. En A se muestran los grupos ganglionares perigástricos. En B se muestran los grupos ganglionares pancreáticos. 1: paracardial derecho. 2: paracardial izquierdo. 3. Curvatura menor. 4: curvatura mayor. 5: suprapilóricos. 6: infrapilóricos. 7: arteria gástrica izquierda. 8: arteria hepática común. 9: tronco celiaco. 10: hilio esplénico. 11: arteria esplénica. 12: ligamento hepato duodenal. 13: pancreático duodenales posteriores. 14: arteria mesentérica superior. 15: vasos cólicos medios. 16: paraaórticos. 17: pancreato duodenales anteriores. 18: cuerpo inferior del páncreas.

3. PATOLOGÍA.

3.1 MACROSCÓPICA.

Aproximadamente el 60% del cáncer de páncreas se originan en la cabeza, 15% en el cuerpo y 5% en la cola; el 20% de pacientes tiene una afectación tumoral difusa del órgano. Casi todos los adenocarcinomas se originan a partir de los conductos. La reacción desmoplásica tiene apariencia blanco grisácea con una consistencia dura, de allí que sean masas firmes y mal definidas. Con frecuencia invaden el conducto pancreático principal causando estenosis y dilatación ductal proximal, la cual si es completa produce atrofia y fibrosis del parénquima. Son tumores infiltrativos desde las primeras etapas. Así los localizados en la cabeza infiltran la ampolla y pueden ulcerar la mucosa duodenal; en cambio los tumores del cuerpo y cola no infiltran la vía biliar siendo por ello al momento del diagnóstico tumores grandes y diseminados que infiltran el retroperitoneo, estructuras nerviosas, bazo, suprarrenales, columna, colon y estómago^{109,167}.

Las metástasis más frecuentes causan aumento de volumen de los ganglios linfáticos así como lesiones ocupantes de espacio en hígado, pulmones y lesiones óseas en columna¹⁰⁹.

3.2 MICROSCÓPICA

Las neoplasias malignas del páncreas están representadas por el adenocarcinoma ductal, que ocurre casi exclusivamente en adultos, produce mucina y expresa un patrón de citoqueratinas característica. El adenocarcinoma ductal y sus variantes son las neoplasias malignas del páncreas mas frecuentes (85-90%), menos frecuencia tienen las neoplasias malignas quísticas del páncreas (serosa, mucinosa y mucinosa papilar intraductal), el carcinoma de células acinares, el pancreatoblastoma, el carcinoma sólido pseudopapilar y otras menos conocidas.

El adenocarcinoma ductal de páncreas clásico se origina en el epitelio ductal de la glándula, generalmente en los conductos mayores, evoluciona a lesiones premalignas y posteriormente a cáncer invasivo; siendo la primera lesión reconocida de esta secuencia la neoplasia intra-epitelial de páncreas (PanIN).

El adenocarcinoma ductal tiene 3 grados histológicos de acuerdo a la diferenciación glandular, la producción de mucina, el numero de mitosis y las características nucleares (G1, G2 y G3; el carcinoma indiferenciado o anaplásico es por definición G4). Son mas frecuentes los adenocarcinomas bien y moderadamente diferenciados¹⁶⁷.

Las variantes histológicas del adenocarcinoma ductal de páncreas son: el carcinoma mucinoso no quístico, carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma adenoescamoso, carcinoma anaplásico, carcinoma indiferenciado con células gigantes semejante a osteoclastos y el carcinoma mixto ductal endocrino. Aún las variantes pobremente

diferenciadas contienen algunos focos con glándulas neoplásicas y diferenciación ductal¹⁶⁷.

La secuencia de eventos en el proceso de carcinogénesis pancreático está constituido por la acumulación de activación de oncogenes e inactivación de genes supresores tumorales que definen la progresión desde displasia leve hasta severa y posteriormente a cáncer invasivo.³

Alrededor del 90% de cánceres pancreáticos tienen mutaciones que activan el oncogen K-Ras (12p), el 95% tienen mutaciones que inactivan el gen supresor p16-CDKN2A (9p), entre el 50- 75% tienen otras que inactivan el gen supresor p53 (17p), en el 55% existe inactivación del gen supresor DPC4-SMAD4 (18q) y en aproximadamente en el 10% se encuentran alteraciones de los genes AKT2 (19q), MYB (6q), AIB1 (20q) y BRCA2 (13q)¹⁰⁹.

Tras surgir de las células epiteliales ductales, progresa como lesiones proliferativas intra-ductales (Neoplasia Intra-epitelial Pancreática: PanIN I, II y III) hacia carcinomas invasivos de manera similar a otros tumores de epitelios ductales como el cáncer de mama. La PanIN reemplaza la anterior nomenclatura de hipertrofia, hiperplasia, metaplasia, displasia, cáncer in situ, etc.¹⁰

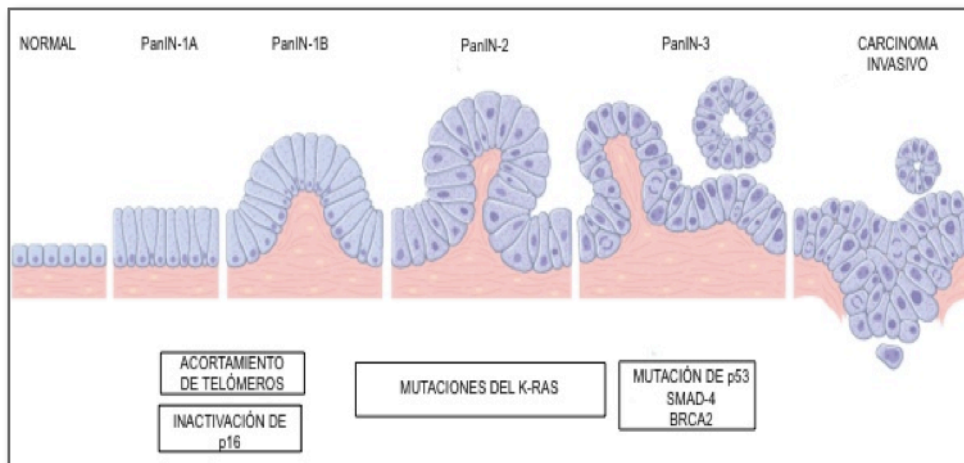


Figura 13. Modelo de progresión del desarrollo de cáncer de páncreas. El acortamiento de telómeros y la mutación del oncogen K-RAS tiene lugar en etapas tempranas, la inactivación del gen supresor tumoral p16 ocurre en una etapa intermedia y la inactivación de los genes supresores tumorales p53, SMAD4 (DPC4) y BRCA2 ocurren en etapas tardías. (Tomado de Pathologic Basis of Disease. Robbins and Cotran. Seventh Ed. 2005).

Microscópicamente no existe diferencias entre los cánceres que surgen en la cabeza, cuerpo o cola de la glándula; es un adenocarcinoma con una apariencia usual de moderada a pobre diferenciación formando estructuras tubulares anormales o grupos celulares que muestran patrones de crecimiento agresivo y profundamente infiltrativo. Asocia una fibrosis estromal densa con tendencia a invasión perineural y linfática más allá del órgano¹⁰⁹.

El cáncer de páncreas tiene algunas características microscópicas típicas; siendo la mas llamativa la de ser altamente invasivo, aún en fases "tempranas" el cáncer de páncreas invade extensamente tejidos pancreáticos¹⁰⁹.

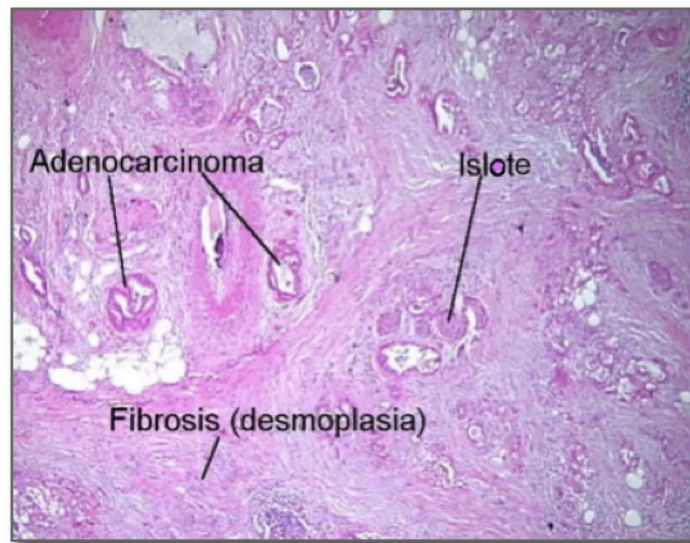


Figura 14. Aspecto microscópico del Adenocarcinoma de páncreas.

La respuesta estromal del huésped al carcinoma invasivo es lo que constituye la reacción desmoplásica. Existe una interacción compleja entre las células epiteliales normales, las células tumorales invasoras, fibroblastos, células inflamatorias, células endoteliales, matriz extracelular alterada y factores de crecimiento.

Recientemente se viene observando que los fibroblastos del estroma ejercen un papel más importante de lo atribuido hasta ahora en la promoción del crecimiento y proliferación de las células cancerosas cambiando el concepto de un papel de "observador" en este proceso. La comprensión de las interacciones moleculares y celulares entre las células cancerosas, fibroblastos del estroma y la matriz extracelular – microambiente tumoral será crítica en la comprensión de la patogénesis y el desarrollo de nuevos objetivos terapéuticos¹¹⁸.

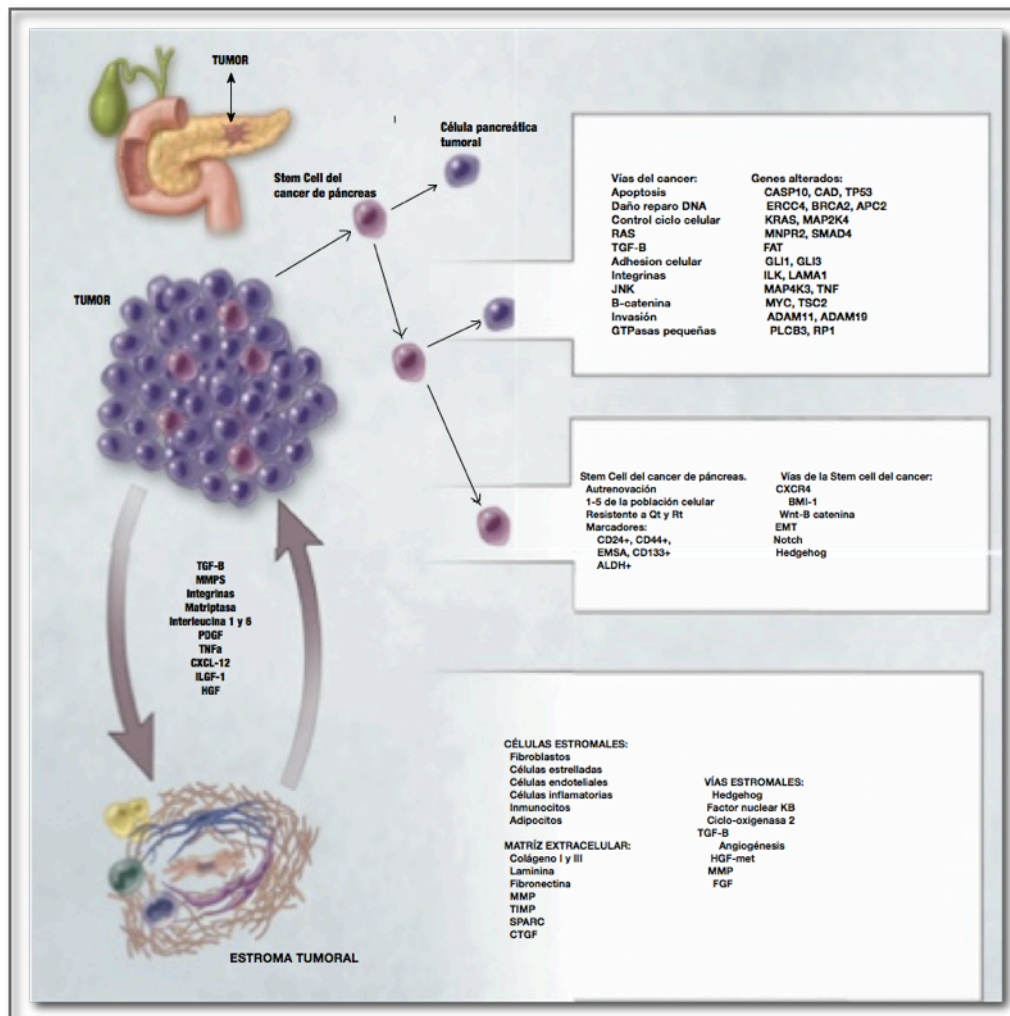


Figura 15. Elementos del cáncer de páncreas. Lo forman distintos elementos: células cancerosas pancreáticas, stem cells cancerosas pancreáticas y células estromales. Alrededor de un 5% de las células del tumor son stem sells cancerosas con capacidad de dividirse desorganizadamente permitiendo generar células maduras cancerosas y más stem cells. Estas stem cells son resistentes al tratamiento convencional. El estroma tumoral es denso, poco vascularizado y tiene muchos mediadores.

La progresión tumoral hacia una enfermedad avanzada se inicia con la lesión neoplásica epitelial primaria y sigue la clásica cascada metastásica: creación de un nicho pre-metastásico, transición epitelial – mesenquimal y rotura de la membrana basal, disociación de las células tumorales de la masa principal, invasión de tejidos vecinos, intravasación a vasos sanguíneos o linfáticos pre-existentes o neoformados, transporte a través de los vasos, extravasación, establecimiento de las células en sitios distantes y crecimiento de las metástasis.

La creación de un nicho pre-metastásico se refiere a la existencia de señales endocrinas y paracrinas producidas por las células tumorales que inducen a distancia la movilización de células desde la médula ósea a sitios “blanco” donde crean un microambiente propicio para la implantación posterior de las células metastásicas. El anoikis, es la inducción de la muerte celular programada, en este caso de la célula tumoral tras el contacto con la membrana basal debido a una inapropiada o falta de adhesión celular; lo que probablemente tenga una estrecha señalización con la familia de las integrinas. Finalmente para el crecimiento tumoral tanto en el sitio primario previo al mecanismo de invasión tumoral o en el sitio secundario metastático se requiere la formación de nuevos vasos nutrientes, la neoangiogénesis, un delicado balance fisiológico entre factores activadores: factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A), factores de crecimiento fibroblástico (FGFs), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento epidérmico (EGF); y los factores antiangiogénicos: trombospondina 1, angiostatina, endostatina y tumstatina¹¹⁶.

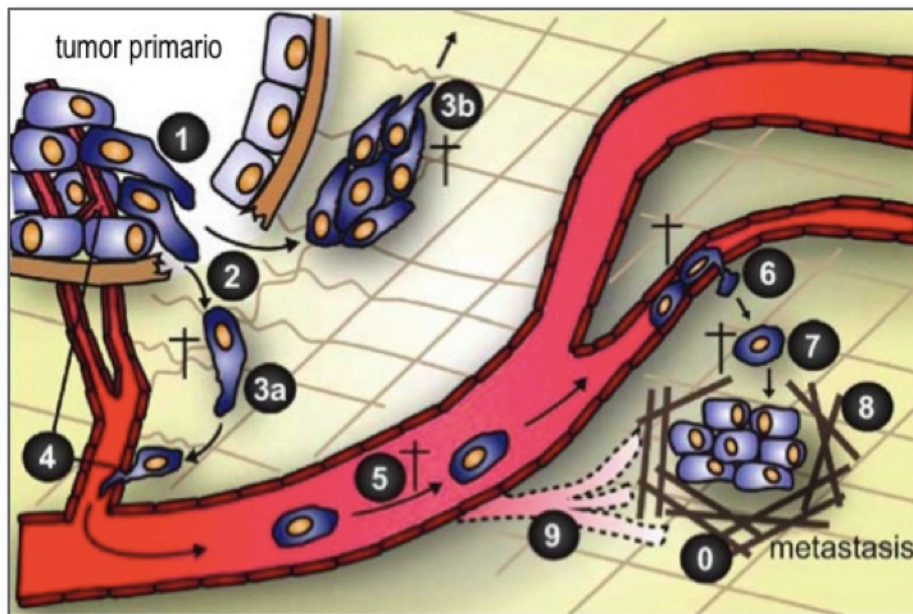


Figura 16. Cascada metastásica. 0: formación del nicho pre-metastásico. 1: Transición epitelial – mesenquimal con adquisición de propiedades invasivas. 2: Rotura de la membrana basal y remodelación de la matriz extracelular por proteinasas que facilitan la invasión tumoral. 3: Invasión de tejidos vecinos como células únicas (3a) o como grupos celulares (3b). 4: Intravasación de las células en vasos neoformados o vasos peritumorales. 5: transporte intravascular. 6: Extravasación. 7: Las células extravasadas pueden quedar en estado quiescente durante años. 8: Crecimiento de las metástasis con remodelación de la matriz extracelular y neoangiogénesis. 9: Eventual remodelación de la matriz extracelular y nuevamente inicio de la cascada metastásica a partir de un tumor secundario. x: Anoikis, tras el contacto con la membrana basal la célula tumoral sufre muerte celular inducida debido a la ausencia o a una inapropiada adhesión celular.

4. CUADRO CLÍNICO.

El cuadro clínico en el cáncer de páncreas depende de la localización anatómica del tumor en la glándula así como del estadio de la enfermedad en el cual se hace el diagnóstico¹¹⁷.

Por lo general son tumores con una presentación clínica insidiosa que no se pone en manifiesto sino hasta estadios avanzados de la enfermedad.

Semiológicamente se pueden diferenciar síntomas y signos en el cuadro clínico de esta enfermedad, siendo todos ellos inespecíficos y en la mayor parte de casos tardíos en su evolución:

a) Síntomas:

- Anorexia, cansancio
- Fatiga
- Prurito
- Discomfort abdominal
- Dolor abdominal inespecífico
- Náuseas, vómitos
- Depresión
- Episodios de pancreatitis aguda
- Diarrea, esteatorrea

b) Signos:

- Disminución de peso
- Ictericia indolora
- Coliuria
- Hipocolia o acolia
- Hiperglicemia o diabetes de inicio reciente

- Signo de Courvoisier
- Palidez
- Sangrado digestivo
- Hepatomegalia
- Nódulos metastásicos (Virchow, Blummer, Marie Joseph, Irish).

Las lesiones localizadas en la cabeza del páncreas o proceso uncinado y cerca de la vía biliar causan colestasis; ictericia indolora, prurito, acolia y coluria; la cual es la presentación más frecuente debido a su mayor frecuencia en la cabeza de la glándula. Si se localiza cerca del conducto pancreático puede causar pancreatitis aguda. También puede haber diabetes de reciente diagnóstico.

Los cánceres localizados en el cuerpo y cola debutan con pérdida de peso y dolor abdominal, además es común que lo hagan en estadíos avanzados y por lo tanto con una enfermedad con menor probabilidades de resección.

El dolor que aqueja al 70% de estos pacientes se debe a compresión o invasión del plexo celiaco. La distensión proximal al tumor de la vía biliar, conducto de Wirsung o tubo digestivo es progresiva y en teoría indolora.

FRECUENTE	INFRECUENTE
Cáncer de cabeza de páncreas	
Pérdida de peso (92%)	Náuseas (37%)
Ictericia (82%)	Vómitos (37%)
Dolor (72%)	Debilidad (35%)
Anorexia (64%)	Prurito (24%)
Orina oscura, heces claras (63%)	
Cáncer de cuerpo/cola de páncreas	
Pérdida de peso (100%)	Ictericia (7%)
Dolor (87%)	Orina oscura, heces claras (6%)
Náuseas (45%)	Prurito (4%)
Debilidad (43%)	
Vómitos (37%)	
Anorexia (33%)	

Tabla 1. Signos y síntomas de presentación en el cáncer de páncreas según la localización anatómica en la glándula.

Es clásico el signo de Courvoisier está definido por la distensión vesicular que la hace palpable e indolora; es característico de los cánceres de localización cefálica.

Puede también presentarse de una forma más sutil como con alteraciones de las pruebas de función hepática, anemia o

sangrado digestivo, esteatorrea y diarrea. Menos frecuentes son manifestaciones como trombosis venosa superficial y profunda, paniculitis, obstrucción intestinal alta y signos de enfermedad metastásica como en nódulo de Virchow, nódulo de la hermana Marie Joseph, nódulo de Irish o el anaqueil de Blummer.^{1, 3,4}

La tromboflebitis migratoria, o signo de Trousseau es de presentación rara, probablemente en relación a la hipercoagulabilidad paraneoplásica.

5. DIAGNÓSTICO.

5.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO.

El cuadro clínico del cáncer de páncreas es inespecífico y varía de acuerdo a la localización tumoral en la glándula. Por lo general cuando existen síntomas o signos clínicos sugestivos de una neoplasia maligna pancreática se trata de una enfermedad avanzada. Por este motivo generalmente es necesario realizar pruebas complementarias ante la sospecha de esta patología.

5.2 DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES.

a. Ecografía Transabdominal.

Es una de las técnicas mas utilizadas con las reconocidas ventajas de su bajo coste, su portabilidad, su amplia disponibilidad y alta sensibilidad; aunque últimamente ha disminuido su utilización debido a su limitado campo de visión, la frecuente interposición de gas y al hábito corporal del paciente. Sin embargo es una técnica excelente para la valoración de ictericia obstructiva ya que distingue la dilatación de la vía biliar y sus posibles causas; como causas tumorales o causas benignas como litiasis, estenosis, quistes del colédoco, etc. Además se utiliza como guía para biospsias. El aspecto ecográfico hipoeicoico del adenocarcinoma de páncreas no es específico. Sus limitaciones respecto a la TC o RM son evidentes¹³⁴.



Figura 17. Lesión hipoecoica de la cabeza del páncreas que corresponde a un adenocarcinoma con dilatación del Wirsung.

b. Tomografía Computarizada.

En la evaluación por imágenes del cáncer de páncreas es de elección la Tomografía Helicoidal Multidetector contrastada, que incluya el protocolo de páncreas, es decir con cortes finos (3 mm) y en tres fases. Durante la fase arterial el sistema vascular arterial muestra una captación significativa de contraste con muy poco realce del parénquima vecino. La siguiente fase es la fase parenquimal que muestra un fuerte realce del parénquima pancreático que dibuja muy bien los vasos arteriales; empieza 35-40 segundos tras el inicio del contraste. Finalmente la tercera fase es la fase portal, que muestra gran captación de contraste por los venas portales con un excelente realce del páncreas; empieza 50-70 segundos tras el contraste.

Característicamente el adenocarcinoma de páncreas tiene una imagen hipovascular debido al gran componente de fibrosis que contiene, se observa como una masa hipodensa poco definida mejor detectado en la fase parenquimal, que se vuelve relativamente isodensa en la fase tardía a diferencia de los tumores endocrinos del páncreas que tienen una imagen hipervascular¹³⁴.

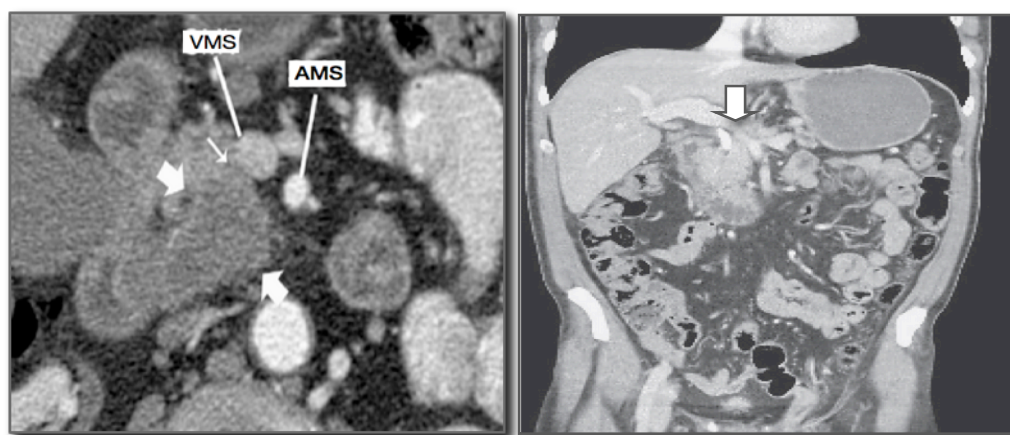


Figura 18. Imagen de la izquierda muestra un cáncer de cabeza de páncreas localmente avanzado que contacta $< 180^\circ$ con la vena mesentérica superior. A la derecha se se muestra el tumor pancreático en una reconstrucción coronal.

Permite la valoración de las relaciones vasculares del tumor así como con otros órganos vecinos y a distancia. Por ello es la principal herramienta en decidir la resecabilidad de los tumores localmente avanzados; pues define el compromiso de la vascularización peripancreática (arterial, venoso y portal) como el contacto (o "abutment", $<180^\circ$ de la circunferencia del vaso) o el atrapamiento tumoral (o "encasement", $>180^\circ$)^{6,60,62}.

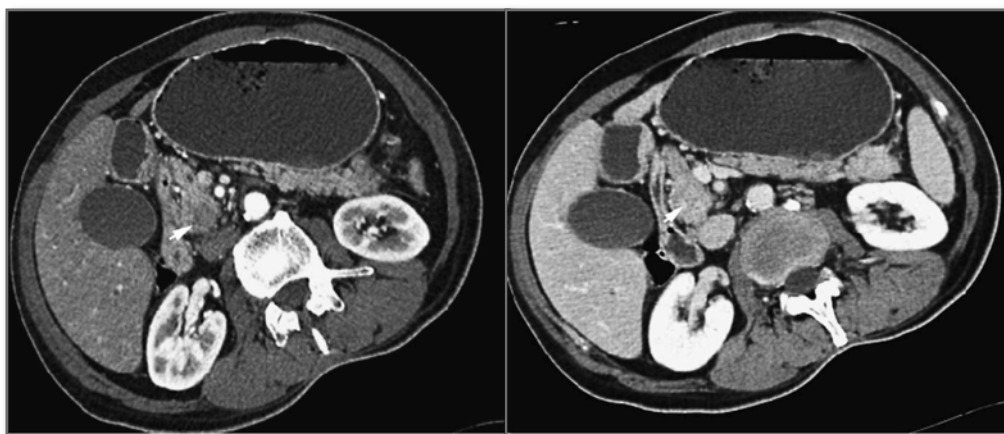


Figura 19. Cáncer de páncreas temprano sin compromiso vascular. A la izquierda la fase arterial que muestra una clara imagen hipodensa. A la derecha en fase venosa portal la misma imagen menos evidente.

La principal limitación de la tomografía es la falta de sensibilidad para lesiones pancreáticas precoces.⁸ Además la precisión diagnóstica de la TAC es menor para la valoración de la relación vascular venosa tumoral – vena porta, confluencia o VMS - en comparación a la relación vascular arterial peripancreática.

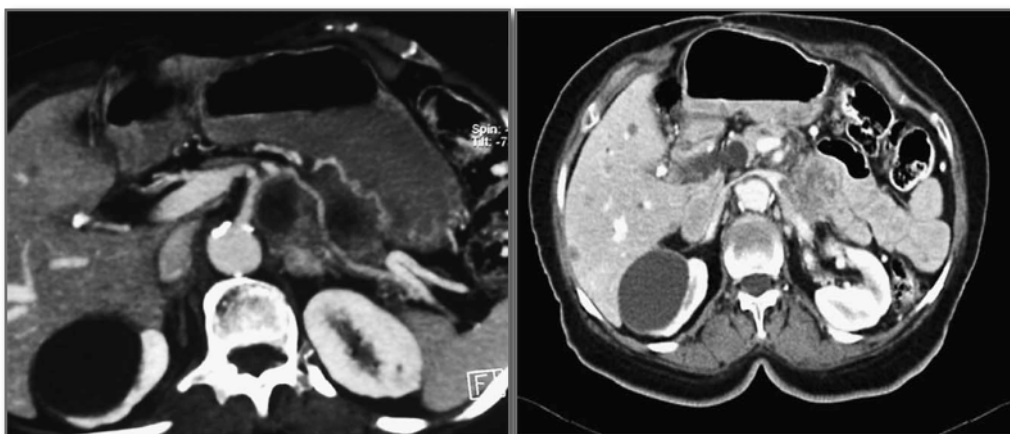


Figura 20. Cáncer de cuerpo de páncreas irresecable que atrapa (>180°) la arteria esplénica y renal con metástasis hepáticas.



Figura 21. A la izquierda se observa una masa hipodensa que corresponde a un cáncer de páncreas localmente avanzado con atrapamiento $> 180^\circ$ de la AMS. A la derecha otro cáncer de cabeza de páncreas localmente avanzado en contacto con la VMS $< 180^\circ$.

c. Resonancia Magnética.

Tiene algunas ventajas sobre la TAC como la de ofrecer mejor contraste entre los diferentes tejidos, su capacidad de modificar las secuencias para mejorar tanto la identificación de la lesión así como limitar los artefactos, evita la radiación ionizante y el uso de contrastes yodados¹³⁴. Su principal indicación son los casos en que exista duda diagnóstica tras la TAC.

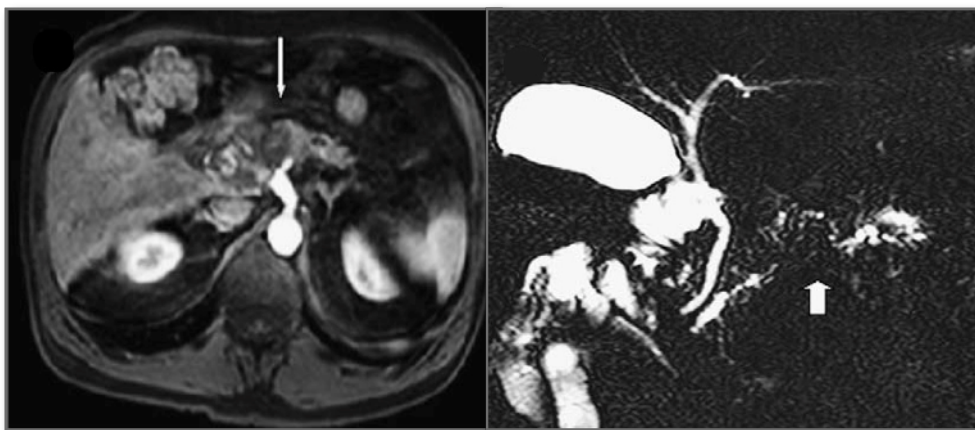


Figura 22. A la izquierda imagen de RM en T1 con gadolinio que muestra la masa hipointensa (flecha) correspondiente a una adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado con invasión de la arteria hepática. A la derecha el mismo paciente en una imagen de colangiopancreatografía RM que muestra un segmento "mudo" del Wirsung asociado a cambios de pancreatitis crónica co-existente.

La imagen del adenocarcinoma de páncreas en T1 es hipointensa en comparación al páncreas normal, mejor vista en la secuencia de supresión grasa. En T2 es hiperintenso. Tras la administración de gadolinio permanece hipointenso en comparación al páncreas normal que es hiperintenso y finalmente en fases tardías puede ser isointenso¹³⁴.

No ha demostrado superioridad sobre la TAC en el diagnóstico y estadiaje del cáncer de páncreas⁸.

Las imágenes obtenidas por Resonancia Magnética son de gran utilidad; últimamente se están haciendo estudios mediante esta técnica que incluye además de las imágenes del tumor, angiografía y

colangiopancreatografía en una sola sesión. También ha demostrado ser útil en casos de sospecha de enfermedad extrapancreática, especialmente en casos de lesiones hepáticas sospechosas menores a 1 cm vistas en la TAC.

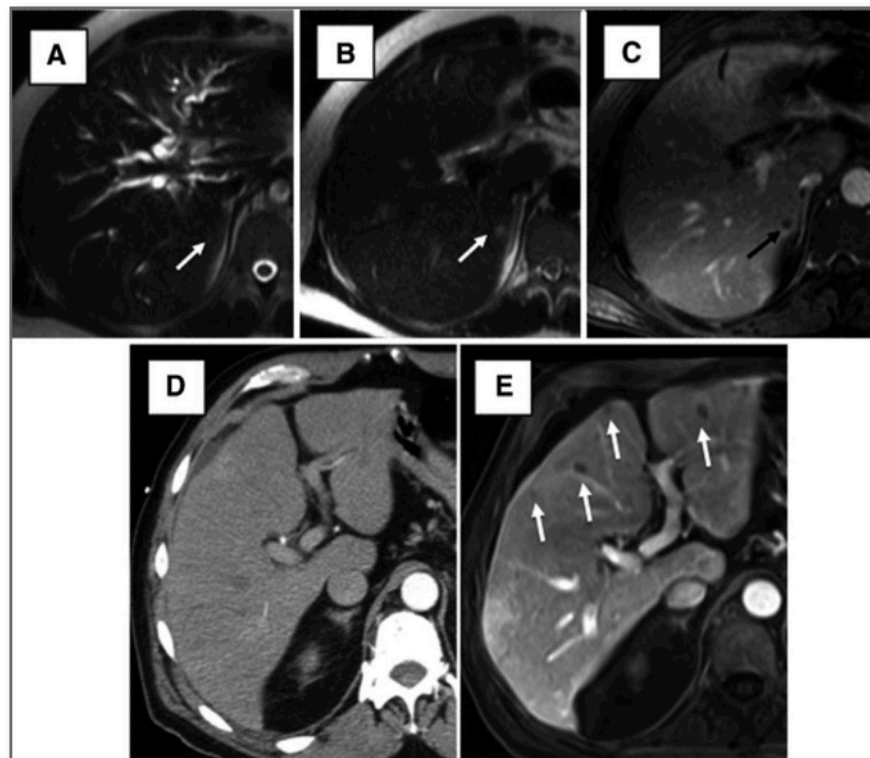


Figura 23. Metástasis hepáticas de un adenocarcinoma de páncreas. A: Lesión mal definida en segmento VI. B: La misma imagen en T2. C: Imagen con gadolinio. D: TC hepática sin lesiones aparentes. E: El mismo paciente que en D, con imagen de RM en T1 mostrando varias metástasis de una adenocarcinoma pancreático.

d. Tomografía por Emisión de Positrones (PET).

Establece las diferencias metabólicas entre las células benignas de las malignas. Las ventajas que ofrece el uso del PET son justamente salvar las limitaciones de la TAC y RM en relación al criterio del tamaño para diferenciar ganglios linfáticos benignos de malignos, a la dificultad para diferenciar los cambios postratamiento de la recidiva tumoral y la dificultad para diferenciar asas intestinales no opacificadas de lesiones metastásicas en el abdomen y la pelvis¹²¹.

Se utiliza la FluroDeoxiGlucosa (FDG) la cual es captada por los tumores malignos que expresan un mayor número de proteínas transportadoras de glucosa y de enzimas intracelulares promotoras de la glicólisis.

El papel del PET-TAC en el cáncer de páncreas tiene lugar cuando la TAC no es diagnóstica, si la biopsia es dudosa, la existencia de componentes quísticos, la coexistencia de pancreatitis crónica o sospecha de enfermedad metastásica. Al igual que en otras neoplasias malignas, existen estudios que relacionan el grado de captación de la FDG (Standard Uptake Value - SUV) con el pronóstico¹²¹.

La fusión de las imágenes obtenidas con la TAC y el PET (PET-TAC) son de especial importancia principalmente en abdomen y pelvis; pues mejora la detección de la lesión, mejora la localización del foco de captación de FDG y la localización del foco maligno.

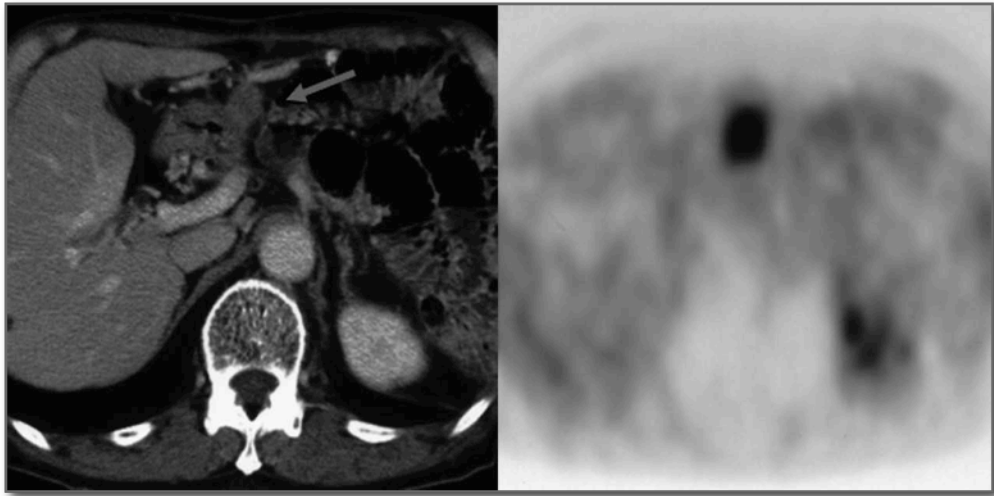


Figura 24. Recidiva de un adenocarcinoma de páncreas. A la izquierda un nódulo (flecha) en la TAC. A la derecha la misma lesión en el PET.

En el consenso europeo del año 2000 se estableció la indicación del PET-TAC para diferenciar las masas pancreáticas benignas de las malignas¹³⁵.

El valor del PET-TAC en la monitorización del tratamiento y la detección de recidivas en el cáncer de páncreas ha sido comunicado en varios estudios, también se ha estudiado su utilidad en la valoración de la respuesta tumoral al tratamiento neoadyuvante. Un estudio publicado en 2008 demostró que al combinar el PET-TAC a la TAC aumentó la sensibilidad al 87% para el diagnóstico de lesiones metastásicas (sensibilidad de 61% y 57% respectivamente)¹³⁷.

En el futuro con la mejor disponibilidad y los avances técnicos esta modalidad diagnóstica continuará incrementando su papel en el diagnóstico, estadiaje y vigilancia del cáncer de páncreas¹³⁶.

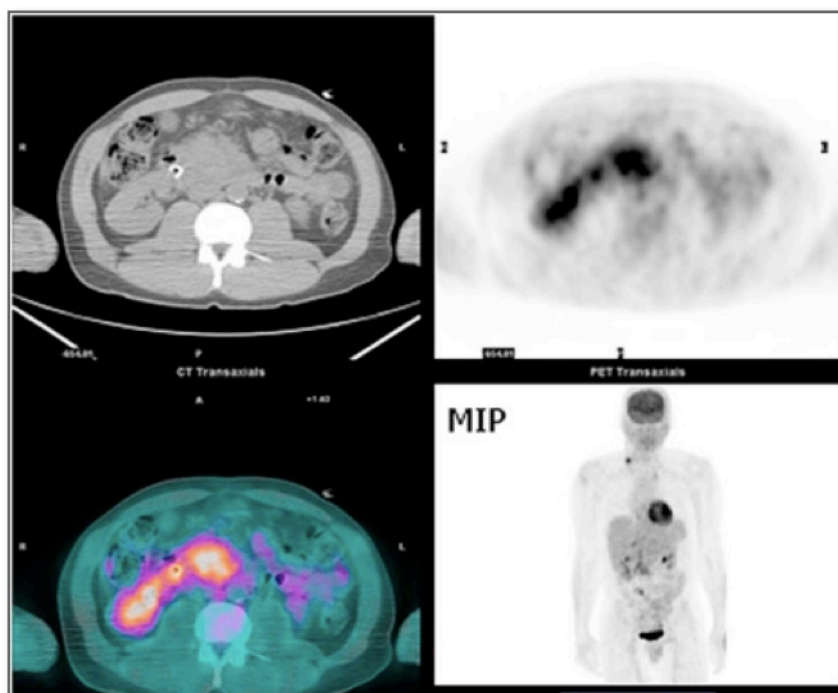


Figura 25. Imagen de TAC, PET y PET-TAC que muestra un foco de captación de FDG correspondiente a una neoplasia maligna de la cabeza del páncreas con metástasis supraclavicular derecha.

e. Ecografía endoscópica.

Esta técnica tiene la ventaja de obtención de material para biopsia; aunque además tiene gran sensibilidad en detectar masas pancreáticas; es la técnica mas utilizada para el diagnóstico citopatológico. Sin embargo el principal papel atribuido a la ecografía endoscópica hoy en día es la capacidad de identificar a los pacientes con invasión vascular (sensibilidad de 42 – 87% y precisión diagnóstica de 68 – 100%) o metástasis ganglionares regionales en los que la resección quirúrgica no será curativa.^{8,120}

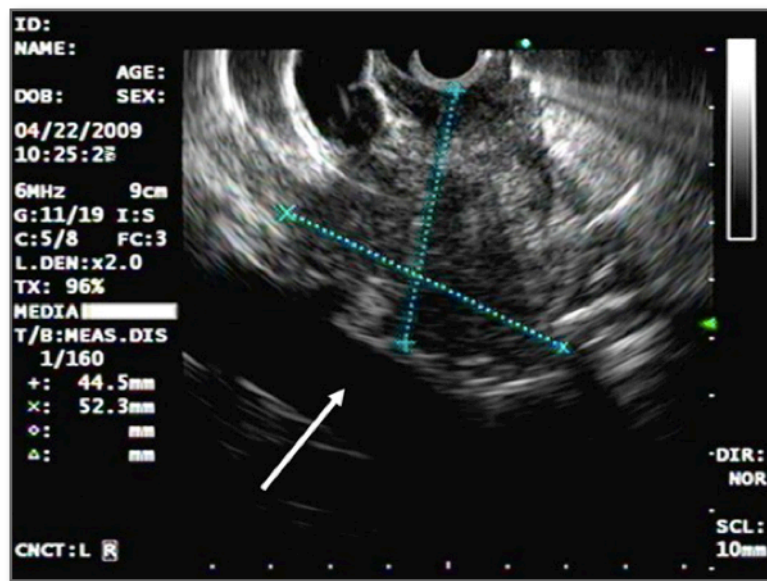


Figura 26. Cáncer de páncreas con posible invasión portal.

Una limitación reconocida de esta técnica esta dada en casos de pancreatitis aguda o crónica en que disminuye considerablemente la precisión diagnóstica, además de las conocidas desventajas de ser operador dependiente y requerir sedación para su aplicación.

f. Colangiografía Retrógrada Endoscópica (CPRE).

Permite la la valoración del árbol biliar y pancreático a través de una endoscopia y la administración local de un medio de contraste.

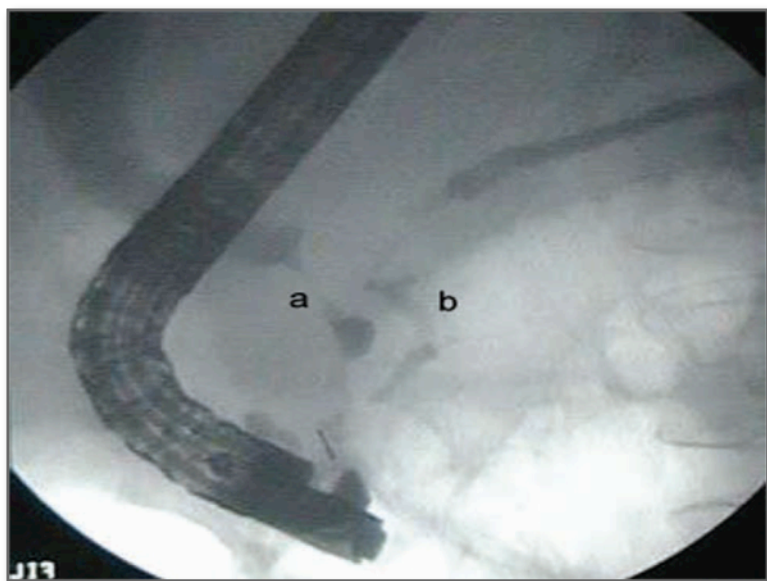


Figura 27. CPRE en un paciente con cáncer de cabeza de páncreas causando estenosis de la vía biliar (a) y del conducto pancreático (b); mostrando el signo clásico del "doble conducto".

Una pancreatografía normal no excluye neoplasias pancreáticas, pues tras la apariencia normal del conducto de Wirsung pueden enmascarse neoplasias.

La CPRE es útil principalmente para drenar la vía biliar en casos de ictericia obstructiva por compresión tumoral; se colocan stents de distintos materiales que pueden ser temporales o definitivos. Además permite la toma de citología para el diagnóstico. La colangiografía a través de la CPRE visualiza mejor los conductos extrahepáticos a diferencia de la colangiografía trans parietohepática que es mejor para la vía biliar intrahepática.

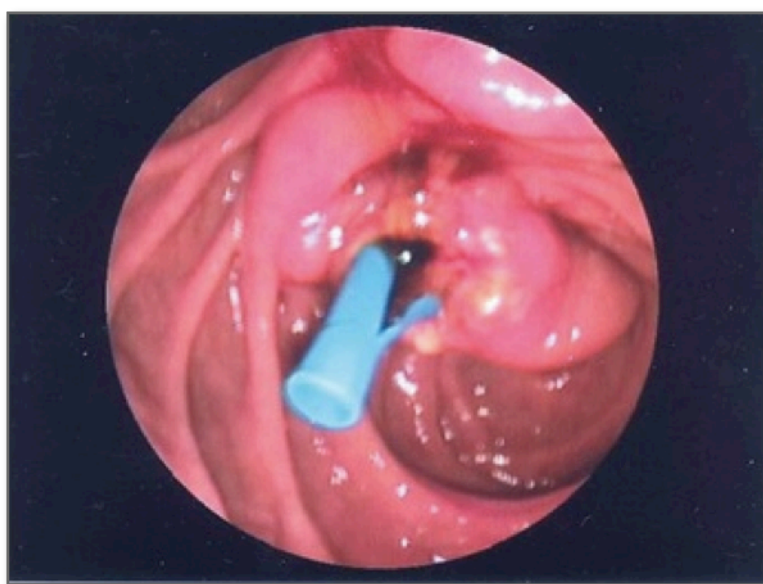


Figura 28. CPRE que muestra una endoprótesis de plástico para drenaje de la vía biliar a través de la ampolla de Vater.

	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
ECOG. TRANSABDOMINAL	60-70%	40-50%
ECOG. ENDOSCÓPICA	87-100%	100%
TC	97%	
RM	88-96%	89%
PET	85-100%	67-99%

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad de las pruebas de imagen en el cáncer de páncreas^{120,121}.

5.3 DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO.

La citología puede obtenerse a través de varios métodos como: la punción guiada por TC, guiada por ecografía transabdominal, citología por cepillado o mediante la ecoendoscopia¹²⁰. La sensibilidad y especificidad de la ecoendoscopia con punción es de 85% y 95% respectivamente¹¹⁹. La sensibilidad de la punción guiada por TC es del 95%¹²¹. La sensibilidad y especificidad de la citología por cepillado a través de la CPRE es del 30-79% y 94-100% respectivamente.

La ecografía endoscópica es el método de elección para la obtención de diagnóstico tisular en casos de sospecha de malignidad. La ecoendoscopia tiene una morbilidad baja, alrededor de 1 – 2%; siendo las complicaciones más frecuentes pancreatitis aguda, sangrado y perforación.



Figura 29. Punción con ecoendoscopia de masa pancreática.

5.4 MARCADORES TUMORALES.

Se han estudiado muchos marcadores tumorales en el cáncer de páncreas en un intento de facilitar un diagnóstico precóz, pero el único que ha demostrado utilidad es el CA 19-9 para la detección temprana de recidivas o persistencia de la enfermedad. Concentraciones >100 U/ml son altamente sospechosas de malignidad, valores por encima de 200 U/ml incrementa la precisión diagnóstica hasta el 95% y en combinación con la ecografía, la TAC o la CPRE mejora la precisión diagnóstica de cada prueba hasta valores cercanos al 100%. Tiene grandes desventajas ya que no es específico pues además se encuentra elevado en procesos benignos del páncreas, del hígado y de la vía biliar.^{1,3,4,149}

Hay estudios que demuestran la utilidad de un marcador, el PAM4, en la detección temprana del adenocarcinoma y que sus niveles positivos podrían poner en evidencia una neoplasia pancreática subclínica. El anticuerpo monoclonal PAM4 identifica a este biomarcador expresado en mas del 85% de los adenocarcinomas de páncreas invasivos, incluyendo los estadios precoces I así como a las lesiones precursoras (PanIN), neoplasias mucinosas papilares intraductales y neoplasias quísticas mucinosas. El epítipo específico detectado por el anticuerpo monoclonal PAM4 está ausente en el páncreas normal y en casos de pancreatitis¹¹¹.

5.5 LAPAROSCOPIA DIAGNÓSTICA.

Se utiliza como medio de diagnóstico en casos sospechosos de tumores avanzados con metástasis o carcinomatosis peritoneal, con la ventaja de evitar al paciente una laparotomía innecesaria^{1,3,4,78}.

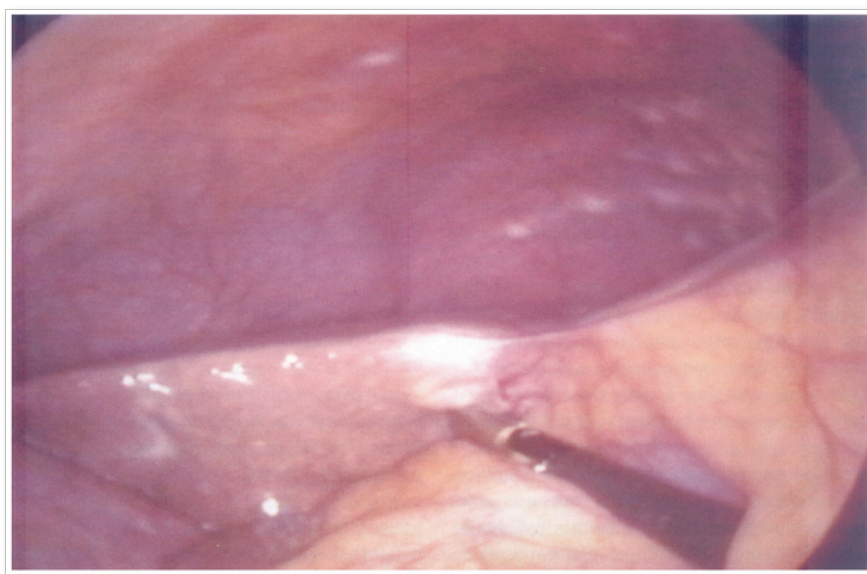


Figura 30. Laparoscopia diagnóstica que muestra nódulos de carcinomatosis peritoneal por un adenocarcinoma de páncreas.

La morbilidad de esta técnica varía de 0 – 4% en la mayoría de las series con una mortalidad del 0%. A pesar de que la TAC es el método de elección para el diagnóstico y estadiaje en el cáncer de páncreas, tiene limitaciones; como lesiones peritoneales y hepáticas pequeñas, las que dan el diagnóstico de irresecabilidad. Finalmente

además de evitar la innecesaria laparotomía en estos pacientes es factible la realización de procedimientos paliativos en algunos de estos pacientes.

6. ESTADIAJE.

El estadiaje del Adenocarcinoma de páncreas ha evolucionado con el paso de los años gracias a la mejor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad así como al adelanto de los medios diagnósticos y de las técnicas quirúrgicas.

La estadificación del cáncer de páncreas actualmente se realiza de acuerdo a la clasificación de la AJCC 2010, séptima edición – T (tumor primario), N (adenopatías) y M (metástasis). Los tumores T4 son irresecables⁵ (Tabla 3).

Esta clasificación intenta definir dos grupos; en el primer grupo están aquellos en los cuales las pruebas de imagen de alta definición se presentan con una enfermedad local o potencialmente resecable y que se beneficiarán de la resección quirúrgica o al menos del intento de resección, y en el otro grupo están aquellos con una enfermedad irresecable o metastásica.

TUMOR PRIMARIO (T)	
T0	El tumor primario no puede ser evaluado
Tx	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ. Incluye la clasificación PaninIII
T1	Tumor limitado al páncreas, dimensión mayor ≤ 2 cms
T2	Tumor limitado al páncreas, dimensión mayor ≥ 2 cms
T3	Tumor con extensión más allá del páncreas sin compromiso del tronco celiaco o de la arteria mesentérica superior
T4	Tumor con compromiso del tronco celiaco o de la arteria mesentérica superior (tumor primario irresecable)
GANGLIOS REGIONALES (N)	
Nx	Ganglios linfáticos regionales no evaluables
N0	Ganglios linfáticos regionales sin metástasis
N1	Ganglios linfáticos regionales con metástasis
METÁSTASIS A DISTANCIA (M)	
Mx	Metástasis no evaluable
M0	No metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Tabla 3. Clasificación TNM del cáncer de páncreas según la AJCC ⁵.

Grupos de estadiaje.

Estadío 0	Tis	N0	M0
Estadío IA	T1	N0	M0
Estadío IB	T2	N0	M0
Estadío IIA	T3	N0	M0
Estadío IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Estadío III	T4	Cualquier N	M0
Estadío IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 4. Clasificación TNM del Cáncer de Páncreas.³ En verde la enfermedad precoz, en amarillo la enfermedad localmente avanzada y en rojo la enfermedad sistémica.

7. TRATAMIENTO.

El tratamiento del Cáncer de Páncreas requiere de un equipo multidisciplinario que incluye a médicos cirujanos, oncólogos, oncólogos radioterapeutas, digestivos, unidad del dolor, nutricionistas, radiólogos y otros.

Prácticamente la totalidad de la incidencia de diagnóstico de cáncer de páncreas coincide con la tasa de mortalidad, a pesar de los avances en este tratamiento multimodal, la tasa de supervivencia global es de 4 – 6 meses. Sin embargo los pacientes con un diagnóstico temprano y en su mayoría resecable presentan tasas de supervivencia de 11 – 22 meses.

A efectos del tratamiento, el cáncer de páncreas se divide en enfermedad precoz, localmente avanzada y sistémica. La enfermedad localmente avanzada a su vez puede ser potencialmente resecable, resecable límite e irresecable.

El cáncer de páncreas precoz incluye a los tumores in situ y los tumores T1 (<2 cms). Algunos autores incluyen también en este grupo a los tumores T2.

El cáncer de páncreas localmente avanzado incluye a los tumores T2-4, cualquier N y M0 (resecables, resecables límite y no resecables).

CÁNCER DE PÁNCREAS	TRATAMIENTO
PRECOZ	CIRUGÍA ¿ADYUVANCIA?
LOCALMENTE AVANZADO RESECABLE	¿NEOADYUVANCIA? CIRUGÍA, ADYUVANCIA
LOCALMENTE AVANZADO RESECABLE LÍMITE	NEOADYUVANCIA → RE-ESTADIAJE CIRUGÍA RESCATE, ADYUVANCIA
LOCALMENTE AVANZADO IRRESECABLE	PALIATIVO, QUIMIORADIOTERAPIA, QUIMIOTERAPIA
SISTÉMICO	PALIATIVO, QUIMIOTERAPIA

Tabla 5. Tratamiento del cáncer de páncreas.

El cáncer de páncreas resecable está definido por las siguientes condiciones⁶:

- No enfermedad extrapancreática
- Ausencia radiológica de contacto, invasión, distorsión, trombo tumoral o atrapamiento venoso de la vena porta y de la vena mesentérica superior.
- Planos grasos libres alrededor del tronco celiaco, arteria hepática o la arteria mesentérica superior.

El cáncer de páncreas resecable límite tiene varias definiciones que son similares excepto por algunos detalles; la definición más utilizada es la que aparece en las guías de la NCCN v2.2011⁶:

- Ausencia de metástasis a distancia.
- Compromiso venoso de la porta o vena mesentérica superior con contacto tumoral, invasión y estenosis del lumen; atrapamiento de la vena porta o vena mesentérica superior sin atrapamiento de las arterias locales u oclusión venosa de un segmento corto por trombo o atrapamiento tumoral pero con vena viable tanto proximal como distal que permitan resección y una reconstrucción segura.
- Atrapamiento de la arteria gastroduodenal hasta la arteria hepática, con encierro de un segmento corto o contacto directo con la arteria hepática sin extensión al tronco celíaco.
- Contacto tumoral con la arteria mesentérica superior $< 180^\circ$ de su circunferencia.

La importancia de los tumores resecables límite está dada por el mayor riesgo de márgenes microscópicos positivos y por lo tanto

tienen un pronóstico intermedio entre los tumores resecable y no resecables.

Finalmente, el cáncer de páncreas irresecable es aquel en el que se demuestra metástasis a distancia, atrapamiento de la arteria mesentérica superior o del tronco celiaco $>180^\circ$ (excepto en la cabeza del páncreas donde es irresecable cualquier contacto con el tronco celiaco), oclusión no reconstruible de la vena porta o mesentérica superior, invasión de la aorta y metástasis ganglionares más allá del campo de resección quirúrgico⁶.

7.1. HISTORIA DE LA CIRUGÍA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PÁNCREAS.

La cirugía pancreática tuvo sus inicios en 1882 cuando Friedrich Trendelenburg realizó en Bonn, Alemania una pancreatectomía distal; la que fue la primera resección pancreática en humanos. Posteriormente en la década de los años 1880 empezaron a emerger las primeras resecciones pancreáticas. En 1889 fue reportada la primera resección en la cabeza de páncreas, fue una enucleación de una masa, realizada por Giuseppe Ruggi en el hospital de la universidad de Boloña. Cinco años después Domenico Biondi hizo la primera resección de parénquima pancreático.

En febrero de 1898, Alessandro Codivilla realizó la primera duodenopancreatectomía. La intervención se llevó a cabo en el hospital de Imola, Italia, y la escasa información del reporte fue escrita por el asistente de Codivilla, Bartolo dal Monte. El paciente murió en el día 21 del posoperatorio. Es sorprendente que también en febrero del mismo año, sólo unos días después William Stewart Halsted realizó la primera resección exitosa transduodenal de un tumor ampular¹¹⁰.

En aquellos años no se conocía la técnica para explorar la región retroduodenal y cabeza de páncreas, inicialmente descrita en 1895 y popularizada en 1903 por Theodor Kocher.



Figura 31. Alessandro Codivilla (1861-1912). Realizó la primera duodenopancreatectomía en 1898, Imola, Italia.

En 1906 en París, Francia, Paul Michaux llevó a cabo la segunda duodenopancreatectomía debido a un "sarcoma" con resultado fatal el mismo día del procedimiento debido a hemorragia.

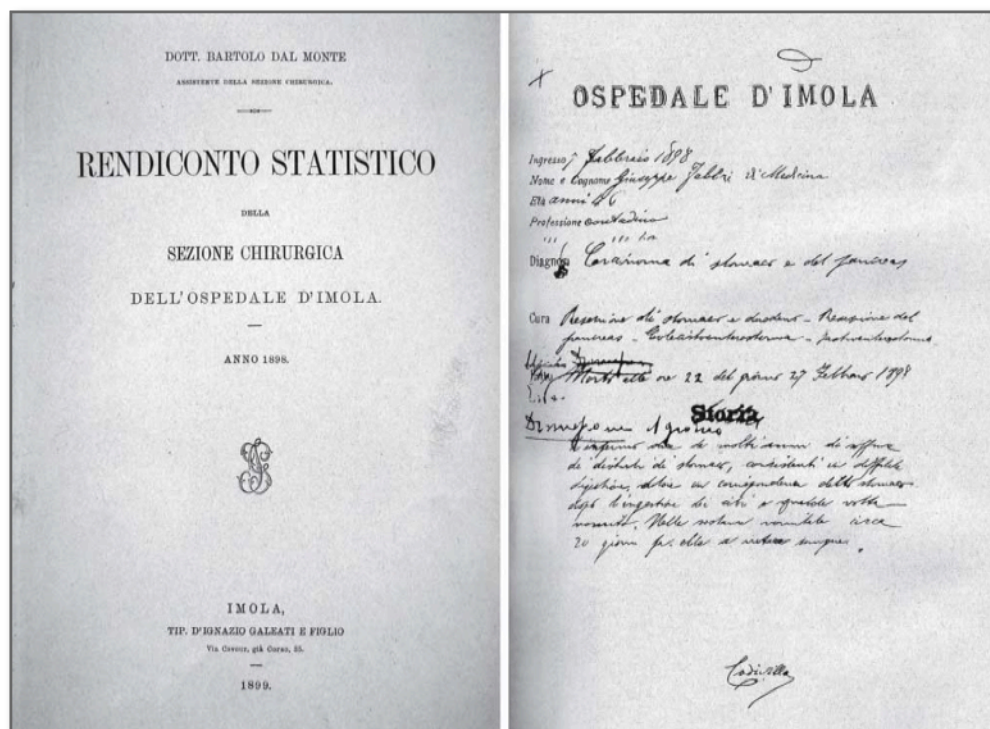


Figura 32. Reporte del Hospital de Imola de 1898, firmado por Codivilla.

El primer reporte sin desenlace fatal fue el de la tercera duodenopancreatectomía conocida hasta ese entonces, realizada en 1907 por Oskar Ehrhardt en Prusia. Las siguientes duodenopancreatectomías fueron realizadas por Walther Kausch en Berlin, Alemania en 1909; Georg Hirschel en Heidelberg, Alemania en 1912; Ottorino Tenani en Florencia, Italia en 1918 y Gustav Dencks en Berlin en 1923.

Tras estas siete primeras duodenopancreatectomías, hubo 3 muertes operatorias y también en 3 de ellas se utilizó la "pancreatoduodenostomía".

Posteriormente, Allen Whipple en 1935 en su publicación popularizó este procedimiento. En ese entonces consistía en una primera etapa con la derivación biliar y la gastroyeyunostomía, tras un período de 3 – 4 semanas en la segunda etapa se completaba el procedimiento realizando la resección pancreatoduodenal.

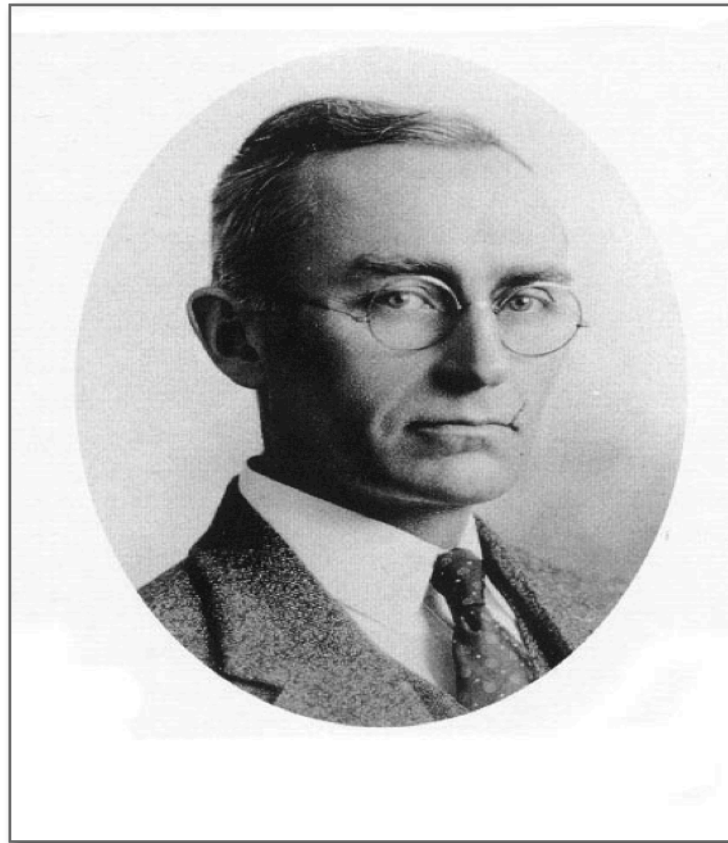


Figura 33. Allen Oldfather Whipple (1881-1963), modificó y popularizó la técnica quirúrgica que lleva su nombre.

En 1937 Alexander Brunschwig en Chicago realizó la primera duodenopancreatectomía anatómica; es decir la resección completa de la cabeza del páncreas hasta la vena mesentérica superior. Trimble en 1941 reportó una duodenopancreatectomía en una etapa en Norteamérica. En 1944 ya se habían reportado al menos 115 intervenciones¹¹⁰.

Esta técnica quirúrgica ha evolucionado a través de los años con grandes aportes en conocimiento y en experiencia de cirujanos hasta tal como se practica en nuestros días. Sin embargo, el objetivo de la duodenopancreatectomía sigue siendo el mismo que el del inicio; la resección de toda la enfermedad tumoral posible y restituir la continuidad intestinal.

7.2 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PRECOZ.

La supervivencia global a 5 años en pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas es $< 5\%$ ³. En el caso de la enfermedad resecable, la única alternativa curativa sólida y probada es la cirugía. El manejo óptimo del cáncer de páncreas aún no está definido, especialmente en cuanto a la secuencia de las distintas modalidades terapéuticas.⁸ Sólo el 10 – 20 % de los pacientes se presentan con enfermedad resecable.

El uso de los medios de diagnóstico por imagen en el planeamiento quirúrgico son un factor crítico para el tratamiento quirúrgico del cáncer de páncreas. Así la sensibilidad de la tomografía para el diagnóstico del Adenocarcinoma de páncreas es de 89-97% y el valor predictivo positivo de irresecabilidad es del 89-100%⁷⁶. Sin embargo, es obligatorio la utilización del “protocolo de páncreas” para optimizar el estudio y distinguir entre el parénquima normal del tumoral así como evaluar la vascularización peripancreática. La capacidad de determinar el compromiso vascular mediante la tomografía es el mejor predictor de resecabilidad, en cambio los ganglios linfáticos aumentados de tamaño no son fiables. La resonancia magnética no ha demostrado superioridad en cuanto al diagnóstico y estadiaje del adenocarcinoma de páncreas⁷⁶, sin embargo pese a la mayor sensibilidad de la tomografía helicoidal en el diagnóstico del adenocarcinoma de páncreas (91% vs. 84%) en algunas lesiones isoatenuantes pancreáticas puede ser de ayuda la resonancia además de la tomografía⁷⁷. La mayor utilidad de la resonancia es para la evaluación de lesiones hepáticas sospechosas de metástasis.

La laparoscopia diagnóstica se ha utilizado para prevenir una laparotomía innecesaria en pacientes con enfermedad metastásica con una casi nula mortalidad del procedimiento, el debate surge sobre en cuáles pacientes está indicada. En un estudio publicado en 2008, un 20% de pacientes con enfermedad resecable por radiología fueron irresecables tras la laparoscopia diagnóstica lo que demuestra la limitación de las pruebas de imagen en detectar metástasis hepáticas pequeñas o peritoneales. Además en este estudio se correlacionaron los niveles pre-operatorios del CA19-9 con los tumores irresecables no detectados por radiología siendo el punto de corte de 130 U/ml⁷⁸. Finalmente su mayor utilidad estaría en casos de duda de enfermedad metastásica o localmente avanzada tras una tomografía con protocolo de páncreas y elevación del CA19-9.

Un tema importante es el relacionado a la ictericia obstructiva que se observa hasta en el 70% de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas. El estudio de Povoski con una muestra de 240 pacientes demostró que el uso de stents para el drenaje de la vía biliar es el único factor asociado a aumento de la morbi-mortalidad post-operatoria, complicaciones globales, complicaciones infecciosas y abscesos. Es necesario apuntar que la instrumentación preoperatoria no demostró este resultado⁷⁹.

Posteriormente el trabajo de Sohn también demostró el aumento significativo de la tasa de infección de la herida operatoria y de la fístula pancreática⁸⁰. Nuevamente se comprobó el aumento de la tasa de infección de herida operatoria en el trabajo de Pisters⁸¹.

En conclusión, con la evidencia disponible a día de hoy el drenaje de la vía biliar en el cáncer de páncreas no debe realizarse de manera sistemática; sólo en aquellos casos muy sintomáticos, de

urgencia (pe. colangitis) o en quienes se vaya a retrasar el tratamiento quirúrgico asumiendo el ligero riesgo de complicaciones infecciosas.

7.2.1. TÉCNICA QUIRÚRGICA.

Según la localización del tumor el procedimiento quirúrgico varía desde la duodeno pancreatometomía cefálica, la pancreatometomía distal o la duodeno pancreatometomía total con sus múltiples variantes técnicas.

a. Duodeno Pancreatometomía Cefálica.

Tras una incisión mediana o subcostal bilateral se accede a la cavidad abdominal. Es necesario en primer lugar, como en cualquier otra cirugía abdomino pélvica oncológica, inspeccionar la superficie peritoneal y hepática en busca de enfermedad irresecable. A continuación se realiza una maniobra de Kocher hasta el nivel de la vena mesentérica superior. Luego se diseca la vía biliar y se secciona sobre la entrada del conducto cístico. Se identifica y liga la arteria gastroduodenal tras lo cual se continua la disección del plano portal y el pancreático. El siguiente paso consiste en la sección gástrica (o duodenal según el caso) y distalmente la sección yeyunal. La sección gástrica se realiza a nivel de la tercera o cuarta vena transversa en la curvatura menor y a nivel de la confluencia de las venas gastroepiploicas en la curvatura mayor, a manera de una antrectomía.

Posteriormente se lleva a cabo la sección pancreática a nivel del plano creado entre la superficie posterior del páncreas con la vena porta tras lo que empieza la disección del uncinado pancreático desprendiéndolo de la arteria mesentérica superior.

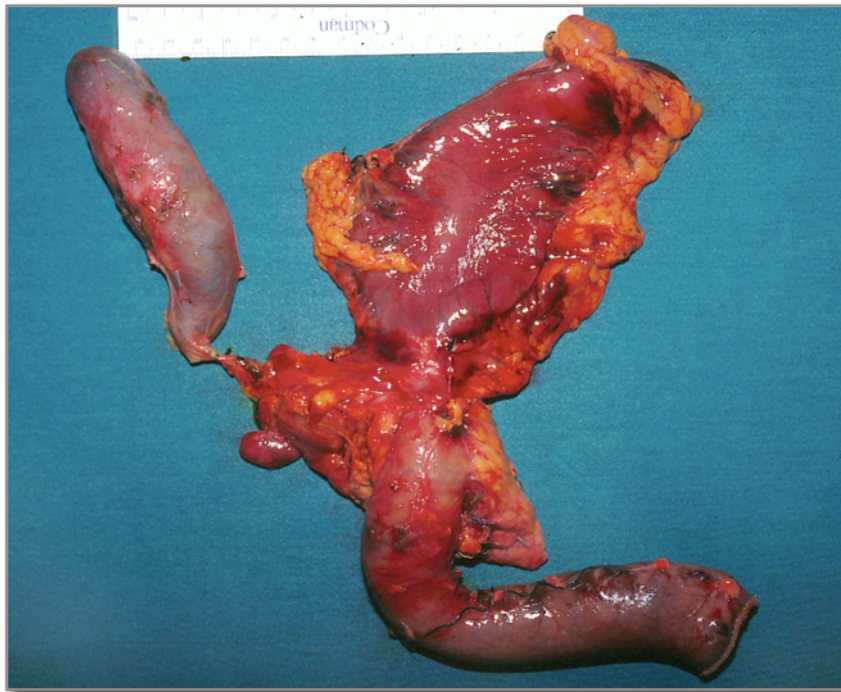


Figura 34. Pieza de duodenopancreatectomía cefálica, operación de Whipple.

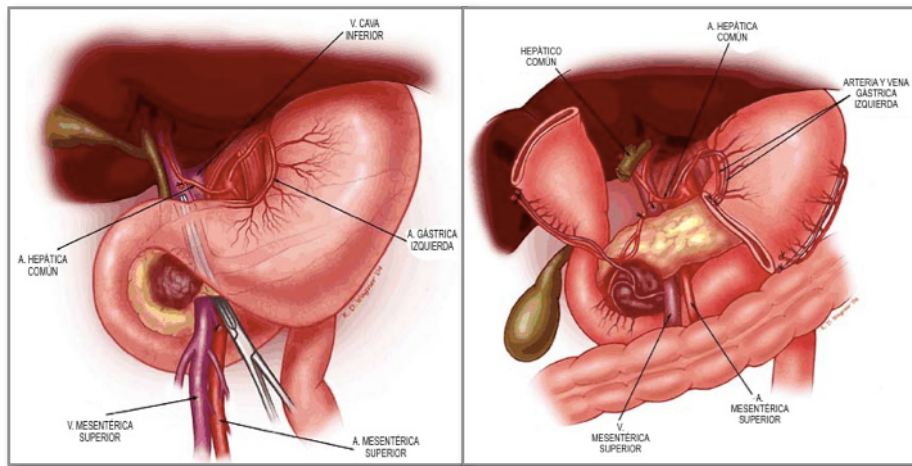


Figura 35. Disección del plano portal con el pancreático. Posterior sección gástrica y exposición del itmo pancreático listo para su sección.

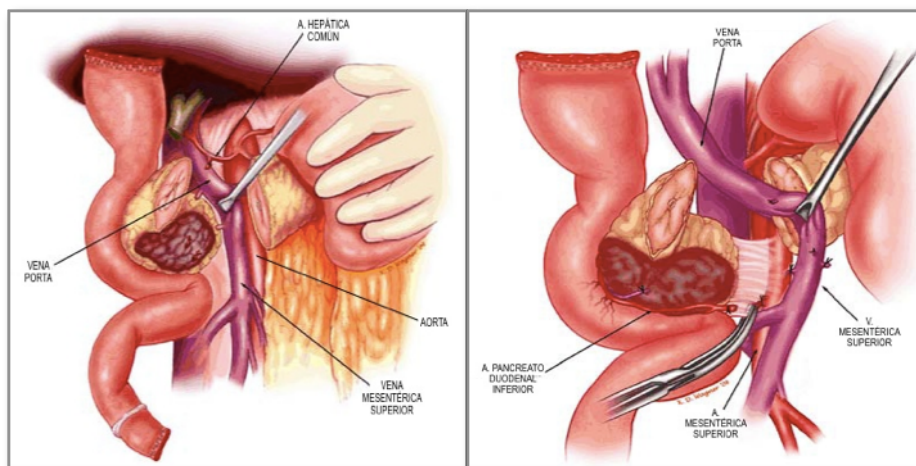


Figura 36. Tras la sección pancreática se separa el uncinado de la vena porta y se ligan las venas tributarias. Disección del tejido lateral a la derecha de la arteria mesentérica superior, el margen de la AMS.

Finalmente tras la resección de la pieza operatoria se realizan las reconstrucciones. En cuanto a la anastomosis pancreato entérica existen diversas variantes técnicas para su ejecución:

- Pancreato yeyunostomía ductomucosa. Se confecciona con una sutura doble; la primera entre el Wirsung y la mucosa yeyunal y la segunda entre el páncreas y la serosa yeyunal. Algunos autores la tutorizan mediante un drenaje fino.
- Pancreato yeyunostomía invaginada. Mediante puntos en "U" se confecciona una intususcepción del muñón pancreático en el yeyuno.
- Pancreato gastrostomía. Tras realizar una incisión de la cara posterior gástrica se invagina el muñón pancreático y se confecciona una sutura en dos planos; externo e interno en la luz gástrica.

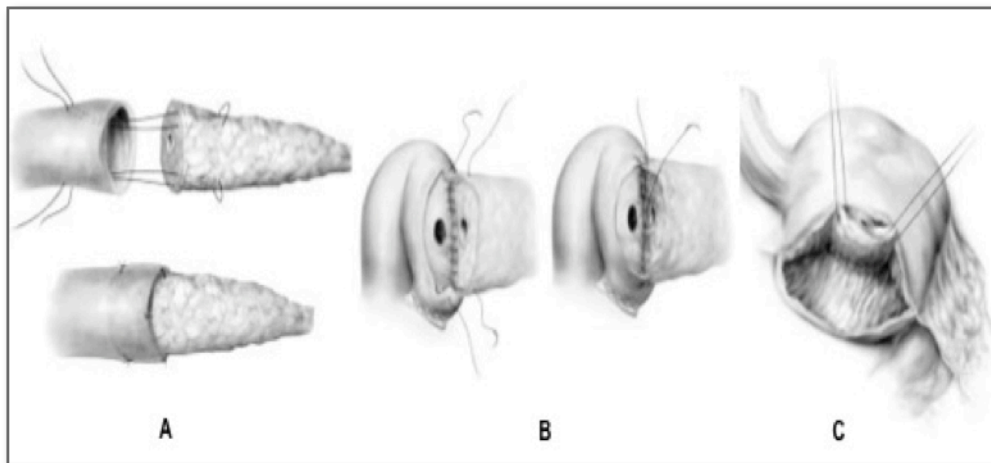


Figura 37. Tipos de reconstrucción pancreato entérica. A: pancreato yeyunostomía invaginada. B: pancreato yeyunostomía ductomucosa. C: pancreato gastrostomía.

No se ha encontrado diferencias en cuanto al tipo de anastomosis pancreato-entérica: ductomucosa vs invaginada⁸.

A continuación, las anastomosis a realizar para restituir el tránsito intestinal son:

- Hepato yeyunostomía. Se realiza de forma termino lateral en un plano.
- Gastro yeyunostomía. Se realiza en dos planos a lo Hofmeister. Si se hizo conservación pilórica se realiza la anastomosis duodeno yeyunal termino lateral en dos planos igualmente.

El tipo de montaje también es variable, clásicamente se realiza en un asa, con la pancreato yeyunostomía en el borde proximal del yeyuno, a continuación la hepato yeyunostomía a 10-30 cms de la anterior (dependiendo del autor) y por último la gastro yeyunostomía a 10-40 cms de la anastomosis biliar (igualmente dependiendo del autor). Hay quienes realizan una anastomosis tipo Braun para facilitar el vaciamiento del asa aferente. Otro tipo de montaje es en dos asas y otros lo confeccionan en Y de Roux. Ningun tipo de ellos ha demostrado ser superior a los otros.

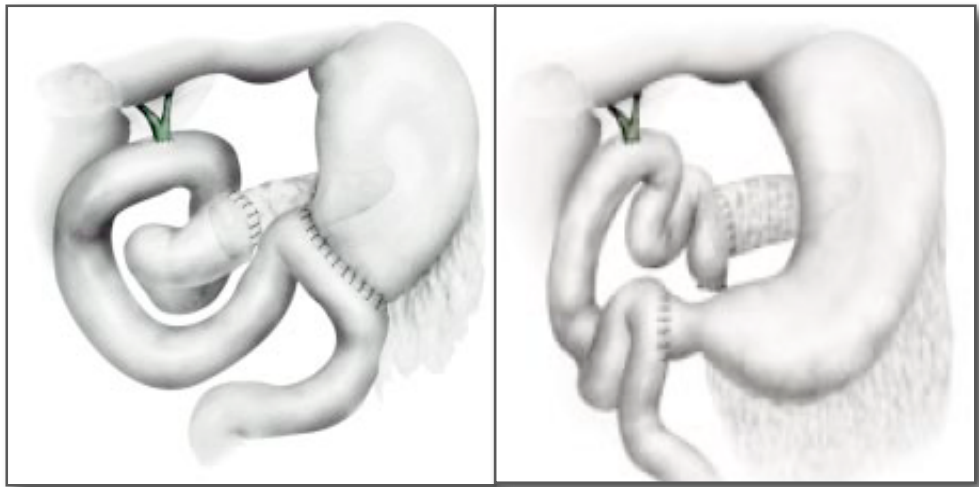


Figura 38. A la izquierda el montaje clásico de la reconstrucción en un asa. A la derecha el mismo con preservación pilórica.

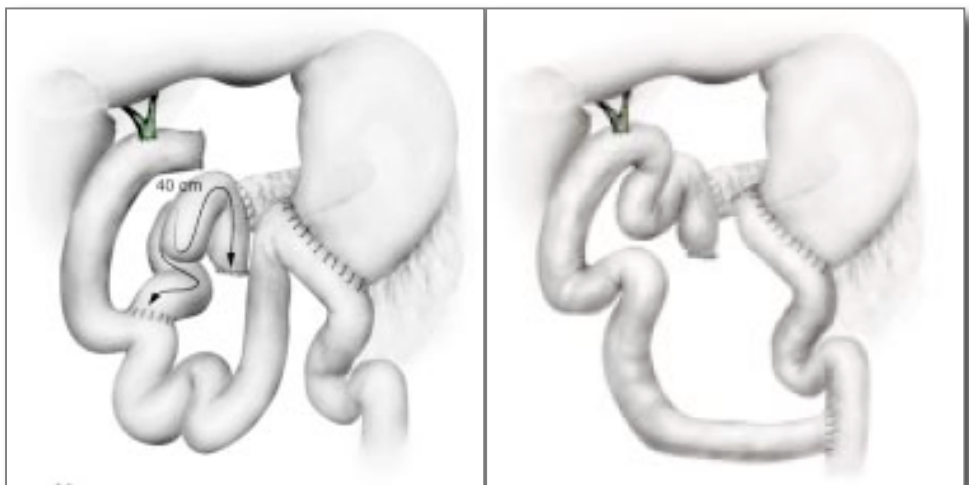


Figura 39. Montaje de la reconstrucción en dos asas (izquierda) y en Y de Roux (derecha).

La duodenopancreatectomía clásica asocia una gastrectomía parcial; Watson en 1944 y posteriormente Traverso y Longmire popularizaron la duodenopancreatectomía con preservación pilórica argumentando menor incidencia de úlceras marginales y de síndromes postgastrectomía^{82,83}. Tras estos trabajos iniciales existe hasta hoy la discrepancia acerca de cuál es la mejor técnica. La evidencia de estudios controlados aleatorizados es variable; Tran en 2004 analizó 170 pacientes sin encontrar diferencias en cuanto a morbilidad, retraso del vaciamiento gástrico o supervivencia⁸⁴. En 2005 otro estudio publicado por Seiler tampoco encontró diferencias⁸⁵. Estudios anteriores con menos pacientes han encontrado alguna diferencia; el más representativo es el publicado por Roder en 1992 quien además reporta mejor supervivencia en los pacientes con adenocarcinoma de páncreas a favor de la técnica clásica⁸⁶.

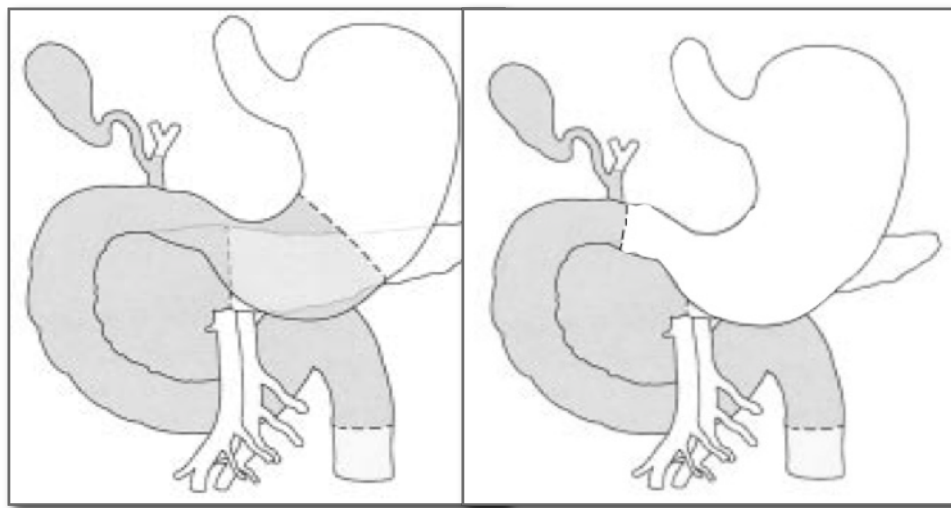


Figura 40. Diferencias entre la duodenopancreatectomía cefálica clásica (izquierda) y con preservación pilórica (derecha).

En conclusión, en la actualidad no hay evidencia a favor de ninguna de las dos técnicas en cuanto a morbilidad, retraso del vaciamiento gástrico, recidiva o supervivencia; por lo tanto son válidas ambas alternativas⁸.

b. Pancreatectomía Distal.

Se inicia con una incisión media o subcostal izquierda prolongada a la derecha. Se abre la transcavidad de los epiplones a través de la disección colo epiploica. Se ligan y seccionan los ligamentos gastro esplénico y espleno cólico. Se identifica y secciona la arteria esplénica en su origen y luego se disecciona la cara posterior del istmo pancreático de la vena porta. A continuación se libera el bazo y el páncreas distal del retroperitoneo, el borde inferior del páncreas del mesocolon y por lo general se secciona la vena mesentérica inferior. Posteriormente se secciona la vena esplénica y se procede a seccionar el páncreas.

c. Duodeno Pancreatectomía Total.

Se realiza la resección en bloque de todo el páncreas, bazo, duodeno, colecistectomía, vía biliar principal, 10-15 cms de yeyuno proximal y antrectomía dependiendo de si se hace conservación pilórica o no. La etapa inicial es idéntica a las descritas para la duodeno pancreatectomía cefálica excepto que no se realiza la sección pancreática. A continuación se moviliza el páncreas distal y el bazo para lo que se liga y secciona la arteria esplénica en su origen al igual que el

ligamento espleno cólico así como el gastro esplénico. Luego se diseca el bazo y el páncreas distal del retroperitoneo. Se liberan las relaciones vasculares del mesocolon al borde inferior del páncreas distal. Si no se hace conservación pilórica, tras la sección gástrica se preservan la arteria y vena gástricas izquierdas; la única vascularización del remanente gástrico. Posteriormente se libera la cara posterior del páncreas de izquierda a derecha, se ligan los vasos retropancreáticos así como la vena esplénica. Enseguida se continua hacia la derecha hasta liberar la cabeza y el uncinado. Finalmente, respecto a la reconstrucción quedan dos anastomosis; la gastro yeyunal (o duodeno yeyunal) y la hepato yeyunal con montaje variable en una o dos asas.

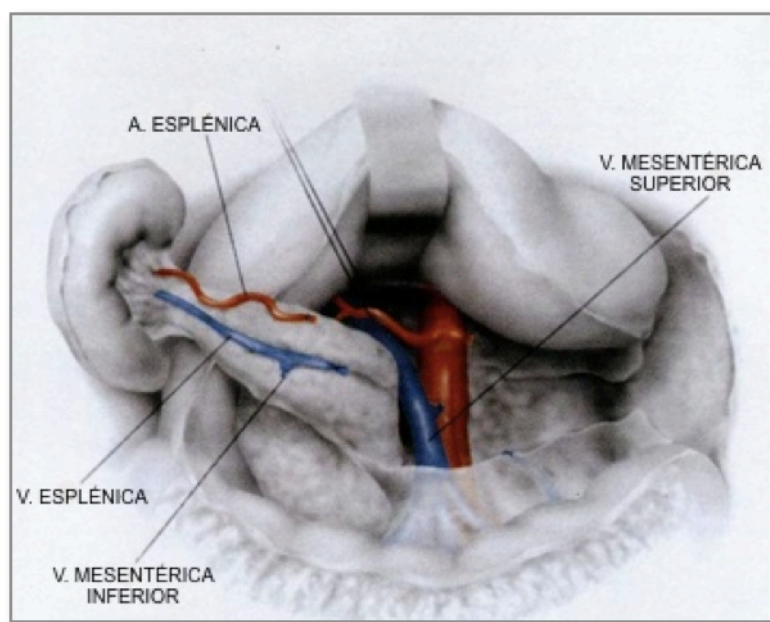


Figura 41. Pancreatectomía distal, movilización del páncreas distal y bazo.

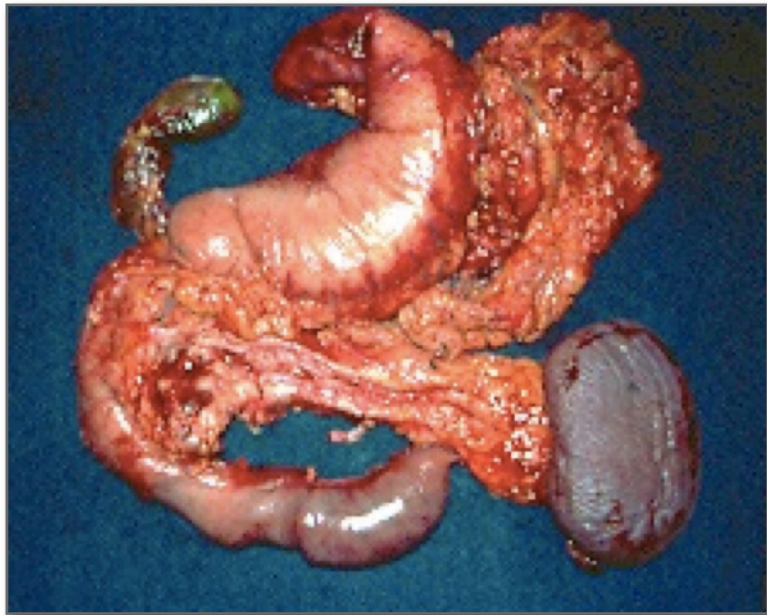


Figura 42. Pieza de duodeno pancreatectomía total.

La causa de morbilidad más frecuente tras la duodenopancreatectomía cefálica es la relacionada a la anastomosis pancreatoentérica. Las tasas fístulas pancreática descritas son muy variables (2-50%) dependiendo de la definición empleada¹⁰¹. Existen dos definiciones de fístula pancreática. La definición de Sarr incluye un débito >30 ml/día asociado a una concentración de amilasa cinco veces mayor al sérico en el quinto día o posterior a la intervención. La definición del Grupo de Estudio Internacional sobre la definición de la Fístula Pancreática (ISGPF) describe a una fuga pancreática de cualquier volumen con una concentración tres veces mayor al sérico en el tercer día o posterior a la intervención. Parece ser más sensible en su detección la segunda^{101,171}. Se han estudiado los factores relacionados a la formación de las fístulas pancreáticas; el tamaño del conducto pancreático y la textura del páncreas parecen ser los principales. A

menor tamaño del conducto pancreático principal y una textura blanda del tejido pancreático hay mayor frecuencia de fístulas. El uso de octreotide o pegamentos de fibrina no disminuye la incidencia de complicaciones^{102,103,104}.

Muchos cirujanos emplean los drenajes abdominales tras la intervención con la finalidad de prevenir o detectar fístulas anastomóticas que en algunos estudios además de ser inefectivos incluso podrían ser perjudiciales. Uno de los primeros trabajos prospectivos aleatorizados respecto a este tema fue publicado en 2001 por Conlon quien analizó 179 pacientes con drenaje a vacío cerrado vs. no drenaje sin encontrar diferencias en cuanto al tipo o número de complicaciones; sin embargo la tasa de fístulas pancreáticas, colecciones o abscesos intrabdominales fue significativamente mayor en el grupo con drenaje ($p < 0.02$)¹⁰⁰.

La intención quirúrgica al igual que en toda la cirugía oncológica es conseguir una resección R0, la literatura reporta alrededor de un 20% de márgenes positivos en manos experimentadas; siendo el sitio principal el margen de la arteria mesentérica superior. Está demostrado el peor pronóstico de los pacientes con márgenes quirúrgicos comprometidos, aunque en algunos estudios recientes no se encuentran diferencias en cuanto a supervivencia tras comparar resecciones R0 y R1; posiblemente debido a la superioridad de la biología tumoral como determinante de supervivencia comparada al tipo de resección. De todas formas el objetivo tras la intervención quirúrgica continúa siendo una resección R0¹²³.

La mortalidad operatoria tras la duodenopancreatectomía por adenocarcinoma de páncreas ha mejorado desde hace 3 décadas. Es importante que en centros especializados de alto volumen (>5

duodenopancreatectomías/año) la mortalidad operatoria es menor así como la supervivencia mejora. Un ejemplo de ello es una publicación en la revista JAMA; en que la mortalidad operatoria fue de 12.9% en centros de bajo volumen comparada con el 5.8% en centros de alto volumen de pacientes ($p=0.004$)¹⁰⁶.

7.2.2. LINFADENECTOMÍA.

Otro tema sobre el que se ha investigado mucho y aún en la actualidad es causa de debate se refiere a la extensión de la linfadenectomía asociada a la duodenopancreatectomía. Es conocido que una de las vías de diseminación del cáncer de páncreas es la linfática, por ello en teoría, tras asociar una extensa linfadenectomía se conseguirían mejores resultados.

La resección estándar incluye el tejido peripancreático además de todo el tejido blando y linfáticos a la derecha de la arteria mesentérica superior así como el tejido areolar a lo largo de la arteria hepática proximal. La resección extendida incluye la linfadenectomía de la arteria hepática proximal, el tejido blando anterior a la vena cava inferior y aorta desde la vena porta hasta la mesentérica inferior¹²³.

Uno de los primeros trabajos en relación a este tema fue publicado por Pedrazzoli; quien aleatorizó 81 pacientes con cáncer de páncreas resecable a una linfadenectomía clásica o una linfadenectomía extendida la que incluyó el hilio hepático, aorta desde el hiato hasta la arteria mesentérica inferior incluyendo los hilos renales, el origen del tronco celíaco y la arteria mesentérica superior. No hubo diferencias en cuanto al tiempo operatorio, transfusión de sangre, morbilidad ni

supervivencia. Sin embargo, aunque no fue parte del diseño inicial del estudio, tras el análisis por subgrupos se encontró una significativa supervivencia mayor en el grupo de pacientes con adenopatías positivas con linfadenectomía extendida en comparación al grupo con linfadenectomía clásica⁸⁷.

Riall de Johns Hopkins en 2005 publicó la actualización del análisis de supervivencia a 5 años del estudio sobre la duodenopancreatectomía con o sin gastrectomía distal y linfadenectomía extendida para adenocarcinoma periampular inicialmente publicado por Yeo en 1999. En el grupo de adenocarcinoma de páncreas, encontró que la supervivencia a 1 y 5 años fue de 75% y 13% vs. 73% y 29% en el grupo de linfadenectomía clásica vs. extendida respectivamente siendo la diferencia no significativa. Debido a la falta de diferencia en la supervivencia y la mayor morbilidad asociada a la linfadenectomía extendida, concluye que el procedimiento de elección debe ser la duodenopancreatectomía con preservación pilórica y linfadenectomía clásica⁸⁸.

Farnell de la Clínica Mayo tras comparar la duodenopancreatectomía estándar con la duodenopancreatectomía mas linfadenectomía extendida en 79 pacientes con adenocarcinoma de páncreas resecable, no encontró diferencias en la supervivencia media, a 1, a 3, a 5 años ni en cuanto a morbimortalidad; si hubo diferencia significativa en cuanto a tiempo operatorio y necesidad de transfusión sanguínea a favor del primer grupo⁸⁹. Es interesante el trabajo publicado por Pawlik en 2005; tras estudiar retrospectivamente 158 pacientes con un modelo estadístico propio y analizar las muestras de linfadenectomías del primer y segundo escalón, encuentra que la

muestra necesaria para comparar en un estudio aleatorizado la duodenopancreatectomía estándar con la linfadenectomía extendida es de 202 000 pacientes en cada brazo del estudio para encontrar diferencia, concluyendo en su infactibilidad⁹⁰.

La evidencia actual respecto a este tema sigue siendo la misma desde que se publicaron estos trabajos. Un meta-análisis reciente publicado por Michalski no encuentra diferencias en cuanto a supervivencia ni morbilidad operatorias tras incluir tres estudios aleatorizados⁹¹. De forma similar concluye el trabajo de Farnell tras analizar 4 estudios prospectivos aleatorizados con 424 pacientes⁹². Igual resultado es el publicado en el año 2009 por Iqbal tras analizar 1909 pacientes, además encontró una tendencia hacia una menor tasa de márgenes positivos en el grupo de linfadenectomía extendida y una significativa mayor tasa de retraso del vaciamiento gástrico en el grupo estándar⁹³.

La técnica aceptada en la actualidad es la duodenopancreatectomía con linfadenectomía estándar¹²³.

Mientras continúa la discusión respecto a la mejor técnica quirúrgica y linfadenectomía, ha surgido interés acerca del número de ganglios resecados con la pieza quirúrgica. Existe consenso sobre este tema, está establecido que deben resecarse al menos 15 ganglios. Schwarz revisó en su trabajo este tema dado que la supervivencia en el cáncer de páncreas está fuertemente influenciada por el número de adenopatías positivas, con el resultado que deben resecarse al menos 15 ganglios para alcanzar entre 10-15 ganglios negativos en el intento de una cirugía curativa⁹⁴.

Relacionado al tema sobre número de ganglios que se deben resear tras una pancreatometomía, surge el relacionado al valor pronóstico de la tasa de ganglios linfáticos (lymph node ratio: LNR). La presencia de adenopatías reseadas positivas o negativas es de los más importantes factores pronóstico en cáncer de páncreas, se calcula como la tasa de ganglios positivos sobre el número total de ganglios reseados. Se han publicado varios trabajos en referencia a este tema. Así lo demuestra el estudio de Pawlik, con 905 pacientes; aquellos con ganglios positivos tienen una significativa peor supervivencia global que su contraparte, el LNR calculado fue un predictor de supervivencia; a mayor valor la supervivencia global disminuyó de manera significativa y tras el análisis de otros factores de supervivencia; el LNR fue el predictor de supervivencia más potente⁹⁵. Más reciente es la experiencia publicada por Riediger en 2009, estudió a 204 pacientes con adenocarcinoma de páncreas reseado y confirmó tras el análisis al LNR como un factor independiente de mal pronóstico (supervivencia a 5 años 6% vs. 19% con LNR ≥ 2 vs. LNR < 2 respectivamente. P=0.003), y aún mas, fue el predictor de supervivencia mas potente⁹⁶.

7.2.3. RESECCIÓN VASCULAR.

La principal utilidad de la resección vascular y reconstrucción es permitir una resección R0 que de otra manera no podría realizarse por compromiso de la vena porta o la vena mesentérica superior.

Gracias al trabajo de Fortner hace casi 40 años la invasión de la vena porta, mesentérica superior o su confluencia ha dejado de ser una contraindicación para la resección del adenocarcinoma de páncreas. En su trabajo realizó la resección en bloque del tumor que

incluyó resección de la vena porta y reconstrucción sin injertos con una mortalidad perioperatoria del 16.6% y una supervivencia al año de 62%⁹⁷. Fue gracias a esta experiencia que hubo gran incentivo para la puesta en marcha de otros estudios sobre el tema. Tseng en el M. D. Anderson Cancer Center llevó a cabo un análisis retrospectivo sobre pacientes con adenocarcinoma de páncreas resecado mediante duodenopancreatectomía estándar o asociada a resección vascular; no hubo diferencia en la supervivencia media (23.4 meses en el grupo con resección vascular vs. 26.5 meses en el grupo estándar, $p=0.177$)⁹⁸.

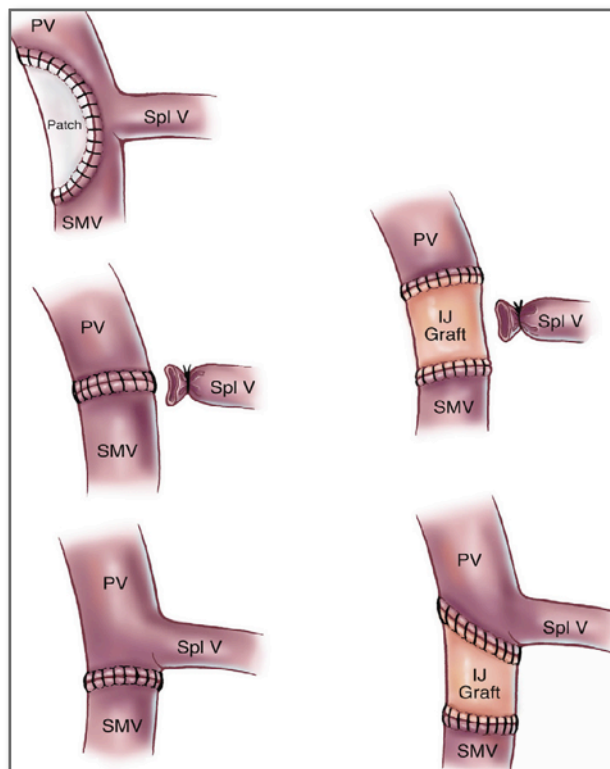


Figura 43. Tipos de resección venosa.

Posteriormente en 2008 Yekebas también publicó sus resultados sin encontrar diferencias en cuanto a supervivencia a 2 años⁹⁹.

Por lo tanto en pacientes seleccionados con evidencia de invasión vascular y previsión de cirugía R0 la resección venosa puede llevarse a cabo con similares tasas de morbilidad operatoria y supervivencia que en pacientes sin invasión vascular^{4,105}; siendo el estándar en la actualidad¹²³.

Respecto a los tipos de injertos tras la resección venosa, pueden ser injertos parciales (parches) y completos; además pueden ser sintéticos o biológicos. Estos últimos son aloinjertos de vasos de cadáver preservados o autoinjertos de vena yugular interna o vena renal izquierda.

Es importante respecto a este tema lo referente a quién está calificado para llevar a cabo este tipo de intervenciones, y tras ello surge el concepto de la regionalización a centros de referencia de alto volumen de pacientes. Hasta ahora está clara la evidencia a favor de mejores resultados en los centros de alto volumen¹²³ y en el consenso de la AHPBA y SSO de 2009 se recomienda la resección por parte de cirujanos con experiencia en cirugía vascular^{123,124}.

A diferencia de esto, el compromiso arterial permanece como un tema controversial. Inicialmente Appleby describió una técnica para el tratamiento del cáncer gástrico localmente avanzado¹²⁵ que luego fue adaptada al cáncer de páncreas localmente avanzado de cuerpo y cola, la que incluía la resección en bloque junto al tronco celiaco¹²⁶. Las guías oncológicas actuales de la NCCN define como irresecable a los tumores con compromiso arterial de la arteria hepática, arteria mesentérica

superior o el tronco celiaco⁶. Las series existentes hasta el día de hoy son retrospectivas y con resultados inconsistentes, las más recientes y con mayor volumen de pacientes son las publicadas por Bockhorn, Boggi, Sugiura e Hirano^{127,128,129,130}. Recientemente en 2011 se ha publicado un metaanálisis sobre la resección arterial en la duodenopancreatectomía con 26 estudios y 366 pacientes a los que se realizó resección arterial; concluye de igual forma, afirmando que la necesidad de resección arterial es una contraindicación para la resección del cáncer de páncreas debido a los pobres resultados perioperatorios y supervivencia¹³¹.

Finalmente, es importante para realizar una duodenopancreatectomía con una previsible reconstrucción vascular venosa tener en cuenta los siguientes principios:

- Selección apropiada del paciente mediante TC.
- Importancia de los márgenes de resección operatorios y patológicos.
- Técnica quirúrgica, experiencia quirúrgica y anatomía quirúrgica.

7.2.4 PANCREATECTOMÍA LAPAROSCÓPICA.

Durante las últimas tres décadas el desarrollo de la cirugía mínimamente invasiva ha facilitado el desarrollo de la cirugía laparoscópica abdominal, de hecho que en la actualidad la cirugía oncológica laparoscópica de colon, recto, urológica y endocrina está ampliamente aceptada.

En una revisión sobre este tema, la cirugía laparoscópica en colon y recto es comparable a la abierta con una evidencia de nivel I y II, sin embargo respecto al páncreas la situación no ha sido la misma. Debido a la evidencia disponible hasta hoy sobre resecciones pancreáticas oncológicas (nivel de evidencia III) los resultados oncológicos a largo plazo no pueden evaluarse en la actualidad. Por tanto, la resección del cáncer de páncreas laparoscópica sólo debe realizarse en el contexto de estudios clínicos¹⁵⁰.

La factibilidad de la resección pancreática por laparoscopia ha sido demostrada por muchos estudios, principalmente para pancreatectomías izquierdas y por tumores benignos. Los resultados oncológicos de recidiva y supervivencia tras la resección laparoscópica están aun por definir. La serie mas grande es la publicada por Kooby en 2008, realizó un estudio multicéntrico que comparó la pancreatectomía izquierda laparoscópica con la abierta sin encontrar diferencias en cuanto a márgenes positivos, fugas pancreáticas o tiempo operatorio¹⁵¹. Posteriormente en 2010 nuevamente Kooby publicó otro estudio multicéntrico de nueve centros con 212 pacientes con adenocarcinoma de los cuales el 11% fueron sometidos a pancreatectomía distal laparoscópica; concluyendo en que los resultados oncológicos a corto y largo plazo son similares mediante los accesos laparoscópicos y abiertos; con una supervivencia media de 16 meses en ambos grupos¹⁵⁵. Otra serie importante reciente y uni-institucional es la de Fernandez-Cruz que reporta una supervivencia media de 14 meses y una tasa de márgenes positivos del 10%¹⁵².

Gagner en 1997 fue el primero en publicar 10 casos de duodeno pancreatectomías (de los cuales 4 fueron adenocarcinomas) laparoscópicas con una tasa de conversión del 40%, ningún caso de

márgen positivo, sin mortalidad y una tasa de morbilidad del 50%¹⁵³. Posteriormente Dulucq en 2006 publicó 25 casos (11 adenocarcinomas) con una tasa de conversión de 12%, ningún margen positivo, tasa de mortalidad del 4.5% y 32% de morbilidad. Palanivelu en 2007, publicó 42 casos (9 adenocarcinomas) sin conversiones ni márgenes positivos, una media de 13 ganglios resecados, el tiempo operatorio medio fue de 370 minutos y una mortalidad del 2.4%. Finalmente Pugliese en 2008 realizó 19 resecciones laparoscópicas (6 adenocarcinomas) con una tasa de conversión del 32%, sin márgenes positivos y tasas de morbilidad y mortalidad del 37% y 0% respectivamente.

En conclusión, a pesar de la factibilidad técnica y ante la inexistencia de resultados oncológicos consistentes a largo plazo debe valorarse con precaución su aplicación clínica¹⁵⁴.

7.3. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA RESECABLE.

7.3.1. NEOADYUVANCIA EN EL CÁNCER DE PÁNCREAS.

El concepto de neoadyuvancia surge del hecho que el cáncer de páncreas es una enfermedad sistémica al momento de su presentación en la mayoría de pacientes. No existen estudios aleatorizados que comparen la eficacia de neoadyuvancia versus la adyuvancia en el cáncer de páncreas por lo que no se puede obtener conclusiones en este momento.

Algunas ventajas teóricas de su administración serían:

- Disminuir el T, haciendo posible resecciones con márgenes libres y por lo tanto menores tasas de recidiva local.
- Ofrecer un tratamiento sistémico para una enfermedad sistémica.
- El 25% de pacientes no se recupera tras la cirugía en forma adecuada para recibir adyuvancia post-operatoria o incluso aún en quienes se recuperan tras la resección existe una demora de varias semanas en recibir el tratamiento adyuvante.
- Seleccionar tumores con una biología agresiva o enfermedad metastásica oculta que podrían hacerse aparentes antes de una procedimiento quirúrgico agresivo y de esta forma evitar una intervención innecesaria.
- Evitar los cambios inflamatorios postquirúrgicos administrando quimioterapia o quimiorradiación a tejidos bien

perfundidos y bien oxigenados lo que aumentaría la posibilidad de una intervención R0.

- Por tratarse de una patología sistémica se administraría tratamiento precoz a la enfermedad metastásica oculta .

En contra, las desventajas de su administración son las siguientes:

- Con frecuencia requiere la colocación de stents o prótesis biliares con sus complicaciones asociadas^{50,51}.
- Necesidad de confirmación anatómo-patológica previa a la administración de neoadyuvancia.
- Posibilidad de progresión tumoral que lo haga irresecable debido a la ineficacia de la neoadyuvancia; excusando el discutible beneficio de la cirugía primaria debido a la agresividad de la enfermedad .
- Posibilidad de sobre-tratamiento en el caso de enfermedad precoz.

7.3.2. NEOADYUVANCIA PARA LA ENFERMEDAD RESECABLE.

Los primeros trabajos en este contexto de la enfermedad fueron publicados en los inicios de los años noventa. La terapia estuvo basada principalmente en quimio-radiación con 5-FU mas 50 Gy de radiación. Otros esquemas han incluido el uso de mitomicina C y radioterapia. La mayoría de estos estudios reportan medias de supervivencia de alrededor de 2 años^{31,52,53,54,55,56}.

Hoffman en su trabajo inicial con 34 pacientes con cáncer localizado de páncreas analizó la administración preoperatoria de 5-FU

mas mitomicina y radioterapia que tras el re-estadiaje 25 fueron intervenidos con una supervivencia media de 45 meses y una supervivencia a 5 años del 40%.³⁰

Posteriormente en 1998, el estudio ECOG PD289 de Hoffman fracasó en demostrar beneficios de la quimio-radiación neoadyuvante a base de 5-FU y cisplatino mas radioterapia; incluyó a 53 pacientes de los cuales se llevó a cabo la resección tumoral en 24 (45%). La supervivencia media fue de 15.7 meses en el grupo resecado. Este trabajo sugiere el rol de la neoadyuvancia en determinar quienes no serán candidatos a una resección curativa más que mejorar las opciones de cura y operabilidad en estos pacientes.³¹

Destaca el trabajo publicado en 2004 por White y Tyler, en el Centro médico de la universidad de Duke, "The Duke experience", con el mayor número de pacientes hasta ese entonces; incluyó a más de 180 pacientes con cáncer de páncreas localizado en neoadyuvancia con quimio-radiación basada en 5-FU. En el 20% de pacientes se evitó la resección; y con ello la morbilidad de una innecesaria cirugía mayor, debido a progresión de enfermedad a distancia. Casi el 20% de los tumores localmente avanzados (estadío pre-quirúrgico mediante TAC) fueron resecados tras el tratamiento. Finalmente en los pacientes resecados tras el tratamiento la supervivencia a 5 años fue del 36% con una supervivencia media de 39 meses⁵⁵.

Posteriormente se ha utilizado la gemcitabina en el contexto de neoadyuvancia. Así en el año 2006 fue publicado un estudio multi-institucional fase 2 que utilizó gemcitabina mas 36 Gy de radioterapia con una resecabilidad del 85% y una supervivencia media de 26 meses; lo que sugiere una tendencia al uso de la quimioradiación neoadyuvante basada en gemcitabina⁵⁸.

Evans en el MD Anderson Cancer Center, en su estudio de fase 2 administró quimiorradiación basado en gemcitabina + 30 Gy a 86 pacientes con cáncer de cabeza de páncreas en estadio I y II. Hubo una resecabilidad del 74%, se lograron resecciones con márgenes negativos en el 89%, una supervivencia global de 22.7 meses para el total de pacientes y de 34 meses en quienes se realizó la resección. La supervivencia a 5 años fue del 36%. Una vez más el uso de gemcitabina mostró mejores resultados⁵⁹.

Otra experiencia del MD Anderson Cancer Center publicada por Varadhachary²⁹ consta de 90 pacientes tratados con gemcitabina + cisplatino durante 4 semanas seguido de quimio-radioterapia (con gemcitabina mas 30 Gy de radiación) y finalmente resección. En el 96% se llevó a cabo una resección con márgenes negativos. La supervivencia media para el total de pacientes fue de 17.4 meses, 18.7 meses en quienes completaron la terapia y 31 meses en quienes se hizo resección. La supervivencia media en los pacientes que completaron el tratamiento pero no fueron resecados fue de 10.5 meses. No se obtuvo beneficio adicional al añadir cisplatino al esquema de quimio-radiación basado en gemcitabina sola²⁹.

7.3.3. ADYUVANCIA.

El pronóstico del cáncer de páncreas aún con resección completa es decepcionante. Las series demuestran que la supervivencia media es de 20 – 22 meses. Debido al mal pronóstico que presentan los pacientes que lo padecen se considera como una enfermedad sistémica desde el diagnóstico; es por ello que la resección quirúrgica como única alternativa no sería suficiente. A efecto de ello muchas investigaciones

se llevan a cabo sobre el tratamiento multimodal para el tratamiento adyuvante del cáncer de páncreas resecado, tanto con quimioterapia como con quimio-radiación. Aún tras la resección completa, la tasa de recidiva en el cáncer de páncreas es elevada, alrededor del 90% recidivan y casi todos morirán por la enfermedad^{46,47,48}.

En Norteamérica uno de los primeros trabajos serios fue el Gastrointestinal Tumor Study Group publicado en 1985 (GITSG1973) que randomizó 49 pacientes durante 6 años con diagnóstico histológico confirmado de Adenocarcinoma de páncreas a la administración de quimio-radioterapia con 5-FU versus el "best supportive care". El 95% de tumores estuvieron localizados en la cabeza del páncreas, el 28% fueron N1 y se realizó una resección R0 en el 100% de casos. Se administró radioterapia en dosis total de 40 Gy y 5-FU vía IV a 500 mg/m² semanal. Finalmente se analizaron 43 pacientes con mejoría de la supervivencia en el grupo que recibió el tratamiento; la supervivencia media fue 20 vs 11 meses ($p=0.035$). Desde entonces quedó establecida como estándar la quimio-radioterapia para el tratamiento adyuvante del Adenocarcinoma de páncreas resecado.³²

En 1999, el Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC40,891), un estudio de fase 3; comparó de manera similar al GITSG la quimio-radioterapia postoperatoria vs la observación. Se randomizó a 218 pacientes entre 1987 y 1995 a recibir quimioradiación adyuvante en base a 5-FU a 25 mg/kg + radioterapia versus observación. El 20% tuvieron una resección R1 y el 38% fueron N1. Además el 55% de casos fueron Adenocarcinomas de páncreas; siendo el resto tumores periampulares. No hubo diferencia significativa en cuanto a supervivencia media (19 vs 24.5 meses, $p=0.208$); tampoco

en un análisis posterior de la cohorte pancreática ($p=0.099$) en cuanto a supervivencia media, a 2 ni a 5 años.³⁷

Swartz de John Hopkins en 2006 reportó una mejoría significativa de la supervivencia media y supervivencia a 5 años con quimio-radioterapia post operatoria.³⁴

Corsini de la Clínica Mayo también reportó en 2008 una mejoría significativa de la supervivencia media y supervivencia global tras comparar la quimio-radioterapia post operatoria versus observación clínica.³⁵

Al menos otros 3 análisis recientes de la base de datos SEER reportan beneficios para la radioterapia post operatoria; sin embargo se discute la metodología de estos análisis.³⁶

En el 2004 Neoptolemos publicó los resultados del European Study Group of Pancreatic Cancer-1 (ESPAC-1) que comparó 4 grupos de tratamiento post operatorio: observación, quimioterapia adyuvante durante 6 meses, quimio-radioterapia y quimio-radioterapia seguida de quimioterapia de mantenimiento. Los pacientes fueron estratificados según el estado del margen quirúrgico. Al grupo de radioterapia se administró radioterapia en dosis de 40 Gy mas 5-FU con el mismo esquema que el GITSG1973, al grupo de quimioterapia se administró 5-FU a 425 mg/m² durante 28 semanas. Los resultados encontraron beneficio sólo para la quimioterapia, con resultados estadísticamente inferiores para el grupo de quimio-radiación, de esta forma quedó establecido claramente el rol de la quimioterapia en el contexto de adyuvancia y desde entonces el estándar en Europa es sólo quimioterapia post operatoria.³⁸ En cambio el papel de la radioterapia quedó enmarcado dentro de la controversia. Se asumió que la el rol de

la radioterapia moderna en el caso de adyuvancia no estuvo bien definido en este estudio.

El ESPAC-1 plus trial, presentó posteriormente una randomización de 192 pacientes entre 5-FU y observación con la opción de quimio-radioterapia posterior. Los resultados fueron los mismos que en el ESPAC-1.

Posteriormente nuevamente Neoptolemos en 2009 presentó los resultados del ESPAC-3, el estudio aleatorizado más grande en adyuvancia para cáncer de páncreas, con más de 1000 pacientes, sin encontrar diferencia entre la administración de 5-FU/ácido folínico vs gemcitabina en cuanto a supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global (23 meses vs 23.6 meses respectivamente de supervivencia media); sólo una tendencia no significativa a favor de la gemcitabina para pacientes con N+ o márgenes positivos⁴¹.

Poco antes en el año 2006 el Radiation Therapy Oncology Group (RTOG9704); un estudio intergrupos randomizó 451 pacientes con diagnóstico confirmado de Adenocarcinoma de páncreas a recibir quimioradioterapia con 5-FU vs gemcitabina. El 75% de casos fueron T3-4, el 66% de casos fueron N1 y se realizó una resección R1 en el 34%. Se administró 5-FU a dosis de 250 mg/m² semanal o Gemcitabina 1000 mg/m² semanal y una dosis total de 50.4 Gy de radioterapia en ambos grupos. Se confirmó las conclusiones del GITSG tras encontrar tasas de recidiva local del 23%, no hubieron diferencias en cuanto a supervivencia global o libre de enfermedad, pero la tasa de supervivencia media y a 3 años en el subgrupo de tumores de cabeza de páncreas presentaron una tendencia no significativa a favor de la Gemcitabina en comparación al 5-FU en los esquemas de quimio-radioterapia.³³ Así no se consiguió demostrar la superioridad de la

Gemcitabina sobre el 5-FU en el contexto de adyuvancia, tampoco el beneficio o daño de la quimiorradiación sugerido por el ESPAC-1.

En 2007 se publicó el estudio Charité Onkologie (CONKO-001), un estudio aleatorizado multicéntrico fase 3 que comparó la quimioterapia adyuvante a base de Gemcitabina versus observación. Los pacientes se estratificaron según el tipo de resección, el estado del T y el N. Se administró gemcitabina a dosis de 1000 mg/m² por 6 ciclos. El objetivo primario de supervivencia libre de enfermedad fue significativamente superior para el grupo de gemcitabina (13.4 vs 6.9 meses; $p=0.001$) además de una tendencia no significativa de la supervivencia global a favor de la quimioterapia,³⁹ luego en 2008 en la Reunión Anual de la ASCO los resultados finales demostraron también significancia en la supervivencia media ($p=0.05$).⁴⁰

Un nuevo estudio EORTC fase 2 aleatorizó 90 pacientes a recibir gemcitabina vs gemcitabina + radioterapia. La supervivencia global en ambos grupos fue de 24 meses, pero con un significativo mejor control local en el grupo que recibió quimio-radiación⁴⁹.

En el mismo año, 2009, Ueno reportó en un estudio de fase III una mayor supervivencia libre de enfermedad a favor de la gemcitabina versus observación.⁴²

Existen en la actualidad algunos estudios en desarrollo que pronto publicarán sus resultados acerca de la adyuvancia en el cáncer de páncreas resecado:

- El RTOG 0848 es un trabajo aleatorizado de Adenocarcinoma de cabeza de páncreas resecado que estudia la administración de gemcitabina sola vs gemcitabina +

erlotinib; tras 5 meses de tratamiento y si no hay progresión de la enfermedad nuevamente son aleatorizados a recibir otro mes de quimioterapia sólo u otro mes de quimioterapia + quimiorradiación en base a capecitabina o 5-FU.

- El ECOG 2204 es otro estudio aleatorizado que compara gemcitabina + bevacizumab vs gemcitabina + cetuximab, seguidos de 5 semanas de quimiorradiación con capecitabina y tres ciclos de su quimioterapia.
- El American College of Surgeons Oncology Group ACOSOG Z5041 está en curso evaluando Gemcitabina + erlotinib pre y post-resección.

Finalmente, podemos concluir que el tratamiento post operatorio con Gemcitabina sola o combinada en quimio-radiación es el estándar de tratamiento en la actualidad.

7.4 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA RESECABLE LÍMITE.

7.4.1. NEOADYUVANCIA.

Alrededor del 80-90% de los pacientes con cáncer de páncreas no son resecables al momento del diagnóstico debido a enfermedad metastásica o a tumores localmente avanzados. En el caso de los tumores localmente avanzados el tratamiento pre-operatorio ofrece las ventajas de la neoadyuvancia; disminuye el estadio tumoral (downstage), mejora las tasas de márgenes negativos y selecciona pacientes con progresión de enfermedad metastásica oculta.

Existen varias definiciones de enfermedad localmente avanzada así como de tumores resecables límite, lo cual dificulta el análisis de los estudios publicados.

Varadhachary en el año 2005 – 2006 introdujo los términos “abutment” (contacto del tumor con el vaso $< 180^\circ$) y “encasement” o atrapamiento (contacto del tumor con el vaso $> 180^\circ$) para definir el compromiso vascular en estos pacientes y dejar de lado antiguas definiciones ambiguas referentes al compromiso vascular⁶².

Estudios del MD Anderson Cancer Center, entre ellos el de Katz, propusieron una clasificación sobre los tipos de pacientes con cáncer de páncreas resecable límite:

- Pacientes tipo A. Incluye uno de los siguientes hallazgos por imagen: contacto tumoral con la arteria mesentérica superior o el tronco celíaco ($<180^\circ$ de la circunferencia), contacto o atrapamiento ($>180^\circ$ de la circunferencia) de un segmento corto de la arteria hepática, oclusión de un segmento corto de la vena porta, vena mesentérica superior o su confluencia que son susceptibles de resección y reconstrucción
- Pacientes tipo B. Aquellos con enfermedad resecable límite con posible enfermedad extrapancreática. Incluye a los N1 conocidos y posibles M1.
- Pacientes tipo C. Aquellos con enfermedad resecable límite y una clase funcional marginal, Zubrod 3 (reversible), o una clase funcional buena pero con comorbilidades significativas que proscriban la cirugía inmediata^{60,61,62}.

La NCCN (National Comprehensive Cancer Network) define el cáncer de páncreas resecable límite como sigue: invasión severa unilateral o bilateral de la vena mesentérica superior o de la vena porta, contacto tumoral $< 180^\circ$ con la arteria mesentérica superior o tronco celíaco, contacto o atrapamiento tumoral de la arteria hepática si es reconstruible u oclusión de la vena mesentérica superior en un segmento corto y reconstruible⁶.

Posteriormente la Asociación Americana Hepato-bilio-pancreática estableció un consenso respecto a la definición de enfermedad resecable límite⁶³, que incluye:

- Ausencia de metástasis a distancia.

- Compromiso venoso de la vena mesentérica superior o vena porta y contacto tumoral con o sin invasión o estrechamiento del lumen, atrapamiento de la vena mesentérica superior o de la vena porta pero sin atrapamiento de las arterias vecinas u oclusión venosa en un segmento corto debido a atrapamiento o trombo tumoral con los segmentos proximal y distal viables para su reconstrucción.
- Atrapamiento de la arteria gastroduodenal hasta la arteria hepática sin extensión al tronco celíaco.
- Contacto tumoral con la arteria mesentérica superior $< 180^\circ$.

Debido a la ausencia de una definición estándar; la enfermedad resecable límite ha sido incluida en estudios de neoadyuvancia para enfermedad resecable o localmente avanzada con el resultado de tasas de resecabilidad, respuesta y supervivencia muy variables como se muestra en la tabla N° 5⁶⁴.

El estudio de Ammori⁶⁸ fue uno de los primeros en diferenciar entre los pacientes con enfermedad resecable límite y localmente avanzada de acuerdo a los criterios de la NCCN. Posteriormente este concepto fue utilizado en otros estudios como en el de Small⁷³.

AUTOR	Nº PACIENTES	ESQUEMA NEOADYUVANCIA	SUPERVIVENCIA (meses)		RESECABILIDAD (%)
			Resecados	Total	
Kamthan, Morris, Dalton ⁶⁵	35	5-FU, streptozocina, cisplatino 54 Gy	31	15	14
Snady, Bruckner, Cooperman ⁶⁶	68	5-FU, gemcitabina, cisplatino 54 Gy	32	24	29
Kim, Czischke, Brennan ⁶⁷	87	5-FU, gemcitabina Rt	18	11	1
Ammori, Colletti, Zalupski ⁶⁸	67	Gemcitabina, cisplatino 50.4 Gy	18	12	13
Aristu, Canon, Pardo ⁶⁹	47	Varios 45 Gy	23	11	19
White y Tyler ⁵⁵	88	5-FU, mitomicina C, cisplatino 50.4 Gy	20	NR	18
Isacoff, Bendetti, Barstis ⁷⁰	50	5-FU, mitomicina C, dipiridamol	NR	14	13
Allendorf, Lauerman, Bill ⁷¹	78	Capecitabina, gemcitabina, docetaxel 50.4 Gy	18	17	76
Golcher, Brunner, Grabenbauer ⁷²	103	Varios 55.8 Gy	54	10	20
Small, Berlin, Freedman ⁷³	41	Gemcitabina 36 Gy	Reecable Res. límite Irresecable	94 76 47	81 33 7

Tabla 6. Neoadyuvancia en el cáncer de páncreas resecable límite.

Según se puede ver los resultados en la tabla N° 5, la supervivencia media en pacientes resecados tras neoadyuvancia puede ser prolongada. Por ello a pesar de las limitaciones mencionadas, en el

contexto de la enfermedad resecable límite, la neoadyuvancia parece cumplir las teóricas ventajas de su utilización logrando tasas de resecabilidad de hasta 40%. Se han utilizados múltiples esquemas sin poder destacar la superioridad de alguno sobre los demás.

No existen estudios de fase III sobre la utilidad de la neoadyuvancia en el tratamiento del cáncer de páncreas. Sin embargo hay publicaciones y meta-análisis de la evidencia existente; estudios fase II y observacionales. Assifi en su trabajo publicado en 2011 analizó 14 estudios fase II; con 536 pacientes encontrando una tasa de resecabilidad del 31.6% para tumores resecables límite o irresecables tras el tratamiento, con una respuesta parcial al tratamiento del 31.8% y una supervivencia media de 22 meses⁷⁴. Chua en el mismo año analizó 17 estudios, 8 fase II y el resto observacionales; con 977 pacientes con tumores resecables y resecables límite encontrando una tasa de resecabilidad de 61%, una respuesta parcial del 33-60% y una supervivencia media de 25 meses tras el tratamiento neoadyuvante⁷⁵.

Queda aún por definir, debido a la ausencia de estudios randomizados y controlados, la superioridad sobre la adyuvancia.

Finalmente con la evidencia actual, el panel de consenso de la AHPSA y SSO de 2009 establecieron como el estándar del manejo actual el tratamiento no quirúrgico (quimioterapia o quimiorradiación) como primer paso y re-evaluación posterior¹²⁴.

Actualmente se encuentran en curso algunos estudios con diferentes esquemas de quimio-radiación, quimio-inmunoterapia, principalmente a base de Interferón y sensibilización celular para la radioterapia; como el ACOSOG (Z5041), el de Virginia Mason Medical Center (ACOSOG Z05031), el del Interdisciplinary Working Group of

Gastrointestinal Tumors in Germany, Switzerland and Austria y el CapRI.

Una mejor comprensión de la biología del cáncer de páncreas abre nuevos caminos de tratamiento con nuevos agentes para muchos objetivos terapéuticos, por ejemplo nanopartículas de paclitaxel unidas a albúmina contra SPARC (secreted proteína, acídica, cysteine rich), Masitinib contra c-Kit, PDGFR y FGFR; Sarilasib contra el RAS, y otros anticuerpos monoclonales e inhibidores moleculares (MK 0646, CS1008, AZD6244, IPI-926). Pronto se tendrán los primeros resultados y progresivamente algunos de ellos estarán al alcance para su utilización clínica.

7.5 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA IRRESECABLE Y SISTÉMICA.

7.5.1 TRATAMIENTO SISTÉMICO.

El tratamiento de la enfermedad localmente avanzada irresecable es paliativo, la supervivencia media con los tratamientos actuales es de alrededor de 9 -10 meses.

Las opciones terapéuticas varían desde quimioterapia sola o combinada con quimio-radiación. Esta demostrado que esquemas de quimio-radiación son superiores a radioterapia sola en estos pacientes.³

El tratamiento de la enfermedad sistémica es meramente paliativo, aunque se les puede ofrecer a estos pacientes la oportunidad de participar en estudios clínicos. Nuevamente la gemcitabina es el fármaco de elección en estos pacientes. El esquema FOLFIRINOX es otra alternativa que tiene gran aceptación. Ningún otro agente solo o en combinación a la gemcitabina ha demostrado mejorar los resultados a excepción del Erlotinib, un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico; sin embargo hay que tener presente el elevado porcentaje de pacientes con cáncer de páncreas que tienen el KRAS2 mutado. Tras los resultados de estudios previos, el estándar actual para el tratamiento de los pacientes con cáncer de páncreas avanzado es el uso de gemcitabina sola o en combinación con algún platino, erlotinib o fluoropirimidinas.³

7.5.2 PALIACIÓN SINTOMÁTICA.

La valoración definitiva de la resecabilidad en la mayoría de los pacientes con cáncer de páncreas concluye con los hallazgos quirúrgicos, sin embargo progresivamente existen mas alternativas no operatorias para la descompresión biliar o gastroduodenal. Puede realizarse a través de accesos endoscópicos, laparoscópicos o mediante cirugía abierta.

a. Cirugía.

En los pacientes con enfermedad avanzada, estadio IV, el papel de la cirugía es escaso o nulo; la utilidad de los procedimientos quirúrgicos paliativos son discutibles mayormente debido a la prolongada estancia posoperatoria y a los prolongados períodos, incluso meses, para recuperar su calidad de vida basal. Sin embargo existen trabajos en cirugía paliativa para pacientes seleccionados con enfermedad irresecable con un buen estado clínico basal y expectativa de vida > 1 año; a quienes se les practicó procedimientos tipo bypass, en los cuales la supervivencia media fue similar a la de los no intervenidos pero con una mejor calidad de vida^{107,108}.

El retraso del vaciamiento gástrico tras la gastroenterostomía varía entre el 9 – 26% de pacientes deteriorando su calidad de vida. Las posibles causas son la infiltración tumoral de los nervios esplácnicos que daña la motilidad gástrica, la frecuente edad avanzada en estos pacientes y la obstrucción duodenal preoperatoria. Recientemente se ha publicado un meta-análisis con 218 pacientes que evalúa la práctica de una gastroenterostomía profiláctica en pacientes con cáncer de páncreas irresecable; concluyendo en el beneficio de su realización debido a la reducción en la incidencia de obstrucción gastroduodenal a

largo plazo teniendo en cuenta la expectativa de vida del paciente¹²². Es importante resaltar que el 10 – 20% de pacientes con enfermedad irresecable desarrollaran obstrucción duodenal, lo que apoya la idea de un procedimiento paliativo durante la exploración quirúrgica.

b. Analgesia.

Otro aspecto importante del tratamiento paliativo del cáncer de páncreas es el manejo del dolor. Muchas veces la analgesia oral no es suficiente incluso con medicación opiácea. La radioterapia es útil con este fin en un gran porcentaje de estos pacientes, últimamente se describe la neurólisis del plexo celiaco guiada por ecoendoscopia, fluoroscopia o TAC; pero en las situaciones en las que no se logra controlar el dolor se recurre a técnicas quirúrgicas como el bloqueo celiaco quirúrgico mediante alcoholización, excéresis de los ganglios celiacos por vía retropancreática, la esplanicectomía transhiatal bilateral y la esplanicectomía toracoscópica bilateral.

c. Obstrucción biliar.

La colocación de endoprótesis biliares por vía endoscópica es la técnica de elección. Otras técnicas utilizadas son el drenaje biliar percutáneo con internalización posterior y la hepatoenterostomía quirúrgica, esta última prácticamente en desuso.

d. Insuficiencia pancreática.

Es útil la administración de enzimas pancreáticas sintéticas vía oral.

e. Enfermedad tromboembólica.

Es necesario el uso de anticoagulación mediante el empleo de heparinas de bajo peso molecular.

7.6 RADIOTERAPIA EXTERNA.

El manejo óptimo del cáncer de páncreas aún no está claro, específicamente en cuanto al rol y la secuencia del tratamiento multimodal. Los pobres resultados tras la resección quirúrgica completa resaltan la necesidad de terapias adyuvantes para mejorar el control local y sistémico de la enfermedad. Los datos de la quimio-radiación son aún limitados y discutidos en el tratamiento del cáncer de páncreas; su uso está más aceptado para la enfermedad irresecable.

La radioterapia para el cáncer de páncreas debería administrarse como quimioradioterapia, excepto en los casos de tratamiento paliativo o enfermedad ósea metastásica. Con fines de disminuir la toxicidad, la radioterapia debe fraccionarse convencionalmente; fracciones de 1.8-2 Gy con dosis totales de 50-55 Gy. El planeamiento terapéutico recomendado es el tridimensional y con intensidad modulada (IMRT). Se recomienda alcanzar dosis totales para el tumor primario de 50-55 Gy en fraccionamiento convencional. Las toxicidades tisulares mas importantes encontradas o a prevenir son la toxicidad hematológica, el sangrado o la ulceración gastro-duodenal, diarrea, toxicidad hepática y renal. Las dosis límite recomendadas para los órganos críticos son:

- Hígado: 50% del volumen ≤ 30 Gy.
- Riñones: Un riñón no mas del 50% del volumen > 20 Gy.
Otro riñón no mas del 30% del volumen > 20 Gy.
- Médula espinal: ≤ 45 Gy.

Hasta la fecha no existe un consenso acerca de si los linfáticos regionales necesitan abarcarse en la irradiación del objetivo y qué áreas necesitan ser cubiertas. Dado que hasta el 80% de todos los

cánceres de cabeza de páncreas resecables tienen metástasis linfáticas regionales se sugiere que su inclusión aumentaría el control local. El diseño del campo en el cáncer de páncreas requiere diligencia y el volumen total requiere una cuidadosa restricción para evitar toxicidades innecesarias. Así en un volumen de tratamiento inferior a 600 ml debería abarcarse el tumor y los linfáticos en la mayoría de pacientes y nunca exceder los 800 ml. Además de ello, la terapia de apoyo es necesaria en asegurar la tolerancia y efectividad de la quimiorradiación; lo que comprende el drenaje de la vía biliar, antieméticos, inhibidores de la bomba de protones, analgesia y soporte nutricional¹⁵⁶.

Muchos estudios han investigado el uso de la quimio-radioterapia adyuvante. Dentro de los más representativos están en GITSG que demostró beneficio de la quimio-radiación postoperatoria. El EORTC no encontró beneficio para la quimio-radioterapia postoperatoria. Posteriormente el ESPAC-1 con un criticado diseño factorial 2 x 2 con cuatro grupos de tratamiento: sólo cirugía, sólo quimioterapia con 5-FU + leucovorin, quimioradioterapia con 5-FU con el esquema GITSG y ambos tratamientos (quimiorradiación seguido de quimioterapia); concluyó en el efecto nocivo de la radioterapia postoperatoria en estos pacientes con beneficio en la supervivencia de los pacientes tratados solo con quimioterapia. Muchas críticas han se han señalado a estos estudios argumentando los cursos divididos de radioterapia con dosis bajas para el control tumoral, tiempo de tratamientos prolongados, administración de 5-FU en bolos, ausencia de controles de calidad en imágenes, anatomía patológica y cirugía. Posteriormente el RTOG97-04 publicado en 2008 analizó 442 pacientes evaluando si el efecto de la quimioradioterapia basada en 5-FU puede mejorarse añadiendo gemcitabina 3 semanas antes y 12 semanas

después de la quimiorradiación; así destacó la importancia de la radioterapia postoperatoria en la supervivencia de estos pacientes.

Al comparar los pacientes incluidos en el ESPAC-1 y el RTOG97-04, el último incluyó a pacientes con pronóstico menos favorable como tamaño tumoral, estado ganglionar o el tipo de resección que sin embargo resultó en una mejor supervivencia; esto puede explicarse por una quimioterapia superior y de mejor calidad. La mejor técnica de radioterapia empleada en el RTOG97-04 se refleja en las menores tasas de recidiva local, del 25% comparadas con el 47% del GISTG y del 62% en el ESPAC-1¹⁵⁶.

El CONKO-001 demuestra el beneficio de la utilización de gemcitabina en la adyuvancia pero no lo hace respecto al rol de la radioterapia. Un análisis reciente de la base SEER asocia un beneficio para la supervivencia con el uso de radioterapia adyuvante principalmente para tumores T1-3N1. Muchos estudios continúan reportando los beneficios de la radioterapia adyuvante, los más recientes son los de la Universidad de Michigan y de la Virginia Mason Medical Center (CapRI) que están aún en fases de estudio clínico⁸.

En un meta-análisis publicado por Stocken en 2005 acerca de la adyuvancia en el cáncer de páncreas es interesante las diferencias encontradas en el efecto de la quimiorradiación y la quimioterapia adyuvantes en pacientes con márgenes de resección positivos o negativos. La quimiorradiación se mostró mas efectiva que la quimioterapia en pacientes con márgenes positivos pero no fue significativa en la evaluación de subgrupos específicos. La quimioterapia adyuvante mejoró la supervivencia en los pacientes con resecciones R0. Además es necesario puntualizar la dominancia de la evidencia ESPAC-1 en este meta-análisis¹⁵⁷. Otro meta-análisis publicado por Khanna en

2006, analizó el efecto de la quimiorradioterapia comparado con la cirugía sola; encontró un beneficio significativo en la supervivencia a dos años del 12% con la terapia adyuvante, beneficio menor conforme los estudios eran mas recientes¹⁵⁸.

El papel de la radioterapia en el cáncer de páncreas irresecable permanece aún en el debate clínico. La radioterapia podría enlentecer la progresión de la enfermedad local y paliar el dolor, sangrado, obstrucción biliar e intestinal. Una serie del Massachusetts General Hospital reporta una supervivencia a 5 años del 4% tras radioterapia intraoperatoria seguido de quimio-radioterapia con mejores resultados para tumores pequeños.¹² También un análisis de GITSG señala que la adición de 5-FU a la radioterapia para enfermedad irresecable mejora la supervivencia global. Posteriormente varios estudios han analizado la utilidad de la radioterapia en el cáncer de páncreas irresecable con resultados contradictorios y difíciles de obtener conclusiones. Así el ECOG4201 y el GITSG demuestran beneficio en la supervivencia; mientras el ECOG1985 y el FFCD/SFRO no encuentran beneficio de la quimio-radioterapia. A pesar de ello, habría que destacar al ECOG4201 publicado en 2008 con una pequeña aunque significativa mejora de la supervivencia media tras quimio-radioterapia.

Existen muchos estudios relacionados a la radioterapia neoadyuvante en el tratamiento del cáncer de páncreas. El estudio fase II publicado en 2008 por Evans consistió en administrar a 86 pacientes radioterapia a dosis de 30 Gy en 10 fracciones seguido por gemcitabina semanal a 400 mg/m²; encontró una resecabilidad del 74% con una supervivencia media de 34 meses y la supervivencia global a 5 años de 36%⁵⁹. Para el cáncer de páncreas resecable límite, uno de los

pioneros fue el trabajo de Pilepich, que administró radioterapia preoperatoria a 17 pacientes con 40-46 Gy en 4-5 semanas; obtuvo una resecabilidad del 35% de los cuales 2 pacientes tuvieron una resección R0 y vivieron mas de 5 años¹⁵⁹. Muchos trabajos se han publicado sobre la combinación de radioterapia y quimioterapia neoadyuvantes, inicialmente basados en fluoropirimidinas, posteriormente en gemcitabina y mas recientemente en paclitaxel y cisplatino con resultados variables; los mas recientes reportan unas tasas de resecabilidad que varían de 59-75% y una supervivencia media de 20 a 31 meses. Varadachary reportó en 2008 tras analizar 90 pacientes a quienes administró cisplatino + gemcitabina seguido por radioterapia externa + gemcitabina, una resecabilidad del 66% con una supervivencia media de 31 meses²⁹. Le Scodan en su trabajo de 2008 administró radioterapia externa con cisplatino + 5-FU a 41 pacientes y obtuvo una tasa de resecabilidad del 63%¹⁶⁰. Moutardier por su parte en 2004 administró a 39 pacientes neoadyuvancia con radioterapia externa con 5-FU reportando una tasa de resecabilidad del 59% y una supervivencia media de 26.6 meses¹⁶¹. Calvo y cols. en 2004 administró a 15 pacientes neoadyuvancia con radioterapia externa + tegafur obteniendo una resecabilidad del 60% y una supervivencia media del 23%¹⁶². Finalmente, Joensuu analizó un grupo de 34 pacientes a quienes administró radioterapia externa con gemcitabina y reportó una resecabilidad del 60% con una supervivencia media del 25%¹⁶³.

7.7. RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (RIO).

7.7.1. INTRODUCCIÓN.

La administración de radioterapia externa tiene la finalidad de controlar la recidiva local de la enfermedad, por lo tanto está dirigida a tratar la enfermedad microscópica residual tras la resección completa del tumor (tanto la conocida que es informada en el reporte de anatomía patológica así como la ignorada no vista en el estudio de anatomía patológica; que son causa de recidiva local) pero a su vez está limitada por la proximidad de órganos y estructuras vitales que resultarían afectados por toxicidad.

El avance de la radioterapia clínica en el tratamiento del cáncer se ha centrado en optimizar la relación entre la distribución de la dosis en el tumor y los tejidos normales.

La Radioterapia Intraoperatoria (RIO) consiste en la administración de radiación en el acto quirúrgico mediante altas y precisas dosis de radiación al objetivo con mínima exposición del tejido normal el cual puede desplazarse o protegerse durante el procedimiento¹¹.

Existen dos técnicas de administración de RIO; por medio de aceleradores lineales con haces de electrones o mediante altas dosis de braquiterapia. La mayor experiencia clínica está basada en la RIO con haces de electrones. Requiere de un quirófano dedicado con el

acelerador lineal, la protección a la radiación, una consola de control y facilidades para la monitorización a distancia del paciente.

La RIO mediante braquiterapia requiere de un aplicador que contiene los catéteres para su administración el cual se conecta a la fuente de Iridio-192; su aplicación añade aproximadamente 45 minutos al procedimiento quirúrgico.

La administración de la RIO con haces de electrones tiene la ventaja de graduar la penetración de los haces de electrones cambiando la energía, pudiendo ser de hasta 5.5 cms, en cambio la RIO mediante braquiterapia es posible adaptarla a regiones estrechas y profundas como el fondo de la pelvis; sin embargo la profundidad efectiva es de 1 cm¹⁷.

La primera descripción de la RIO fue realizada en España en 1905 por Comas y Prio para el tratamiento de una paciente con cáncer de útero¹¹⁴.

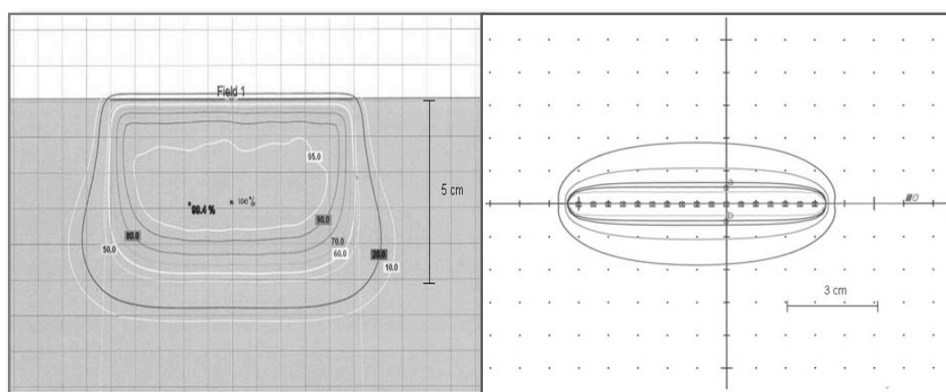


Figura 44. Administración de la RIO. A la izquierda mediante haces de electrones con energía de 12 MeV. A la derecha mediante braquiterapia con Iridio-192.

En general, la RIO produce una disminución del residuo tumoral en el campo operatorio tras la resección quirúrgica, maximiza los efectos radiobiológicos de una única y elevada dosis de radiación así mismo optimiza el tiempo de la combinación de cirugía y radioterapia al aplicarse tempranamente; esto traduce una ventaja de la RIO sobre la radioterapia externa al interferir con la repoblación acelerada del tumor en el área de tratamiento. Los tejidos en el tiempo quirúrgico poseen una vascularización indemne con metabolismo aeróbico que los hace más sensibles a la acción de la radiación.

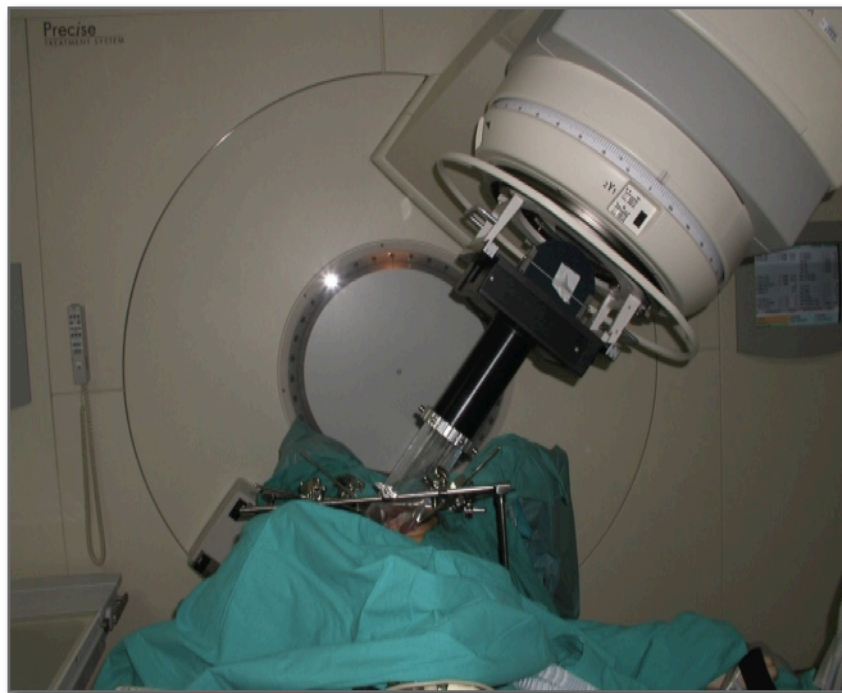


Figura 45. Acelerador lineal para la Radioterapia Intraoperatoria.

Posteriormente la RIO se ha descrito durante la década de los sesenta en trabajos japoneses y en Norteamérica; no obstante luego se ha preferido utilizar como tratamiento de sobreimpresión superselectiva en combinación con radioterapia externa fraccionada (con o sin quimioterapia) y la resección quirúrgica máxima, pues de esta manera puede mejorar el control loco-regional de la enfermedad tumoral.

7.7.2. RESPUESTA CELULAR.

Los efectos de la radioterapia tienen lugar debido a su acción sobre el ADN rompiendo su doble cadena y sobre la membrana nuclear causando lesión irreversible. También causa la producción de radicales libres y altera el ciclo celular. Pequeñas dosis repetidas de radiación son menos efectivas que una sola dosis equivalente. La presión celular de oxígeno tiene relación con la radiosensibilidad; a mayor hipoxia existe menos sensibilidad celular a la radiación.

7.7.3. PRINCIPIOS TERAPÉUTICOS.

En tumores localmente avanzados la radioterapia externa convencional de 45 – 50 Gy seguido de resección quirúrgica dentro de 3 – 5 semanas ofrece ventajas como la exclusión de los pacientes con metástasis de aparición en el intervalo terapéutico y evitándose una cirugía innecesaria, la posible respuesta tumoral favorece una resección completa además de la reducción del intervalo de tratamiento entre la radioterapia externa y la RIO.

Las ventajas de la RIO sobre la radiación externa incluyen el administrar una dosis alta y no fraccionada sobre regiones sospechosas disminuyendo la posibilidad de radiotoxicidad en estructuras contiguas que pueden ser protegidas o apartadas del campo.^{7,8} Se utiliza en combinación con quimio-radioterapia neoadyuvante o adyuvante.

En la práctica clínica hay que definir el volumen blanco según el tipo de resección. En tumores resecados el volumen "macro" es el residuo tumoral macro y microscópico; y el volumen "micro" será la zona de mayor riesgo con criterio adyuvante. Para los tumores irresecables el volumen "macro" es el tumor y el volumen "micro" es la región ganglionar de riesgo o de potencial extensión microscópica. La eficacia biológica de una dosis única de RIO equivale a 1.5 – 2.5 veces al valor numérico de la misma dosis total de radioterapia externa fraccionada.¹¹

La RIO con electrones supone navegar por cavidades anatómicas con aplicadores que conducen el haz de electrones. Para su aplicación se requiere de equipos de aceleradores lineales que pueden ser fijos o móviles y aplicadores específicos para colimar el haz de radiación en el interior de la anatomía del paciente. La dosis y la energía están determinados por el estado de la resección y la geometría del campo a tratar. Así tumores de páncreas no resecados requieren energías de 12-18 MeV y tras resecciones de tumores resecables o resecables límite el lecho tumoral puede ser tratado mediante energías bajas entre 9-12 MeV. La energía más utilizada está en el rango de 6 – 12 MeV. En tumores de páncreas resecados sin residuo macro se utilizan dosis entre 10.0 y 12.5 Gy dependiendo del grado de residuo microscópico. En cambio para tumores con residuo macroscópico o no resecados se requieren dosis de 15-20 Gy¹⁶⁸.

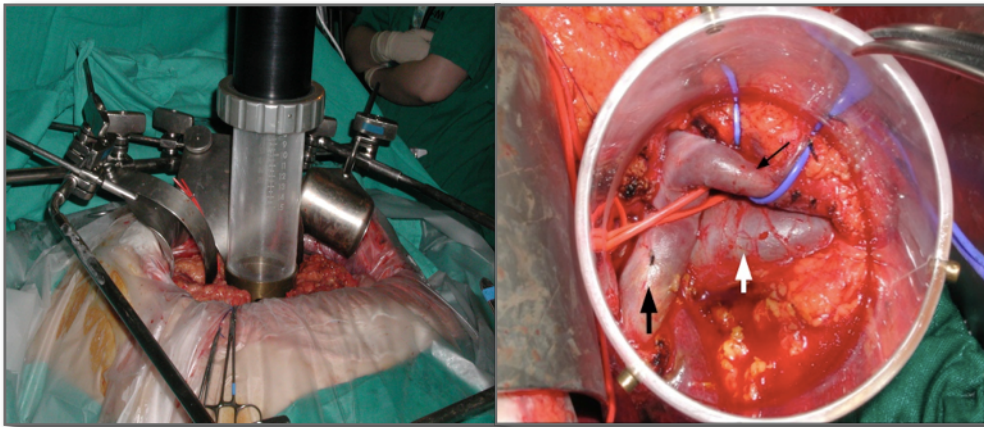


Figura 46. Aplicación de la RIO en el campo operatorio. A la derecha las estructuras del campo: la VP (flecha negra), la VCI (flecha blanca) y la VMS (flecha negra pequeña).

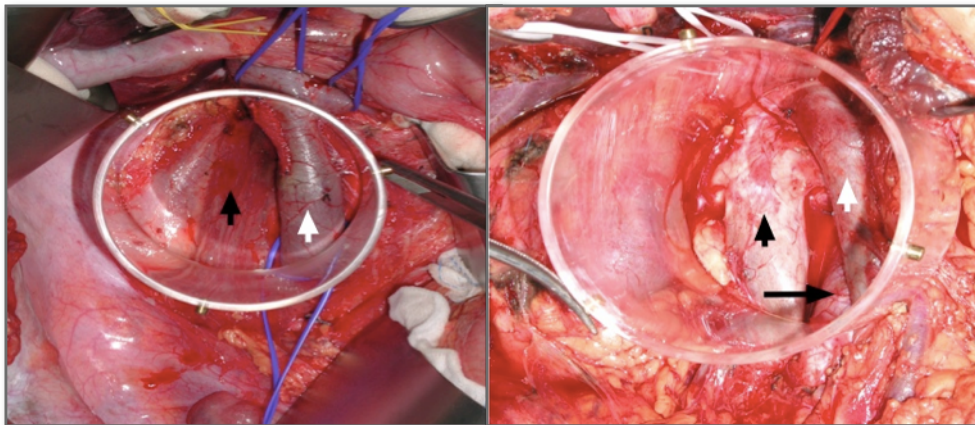


Figura 47. Administración de la Radioterapia Intraoperatoria sobre el lecho tumoral que incluye la VCI (flecha negra) y la VMS-VP (flecha blanca) tras la duodenopancreatectomía cefálica. Además se observa la aorta (flecha negra horizontal).

Inicialmente la RIO se utilizó en pacientes con cáncer de páncreas irresecable con el objetivo de disminuir la progresión tumoral, mejorar el dolor y prolongar la supervivencia media la cual fue de 16.5 meses en la experiencia del Massachusetts General Hospital y de 13 meses en el trabajo de la Mayo Clinic¹⁶⁹. También se ha utilizado en el cáncer de páncreas resecable asociada a quimiorradiación con 5-FU como la experiencia del MD Anderson Cancer Center con una tasa de recidiva local de 11%⁵³.

La recaída de la enfermedad tras una resección potencialmente curativa es frecuente y alcanza el 85% tras la cirugía únicamente. El control locoregional se podría optimizar con la terapia combinada de quimiorradiación + cirugía ± RIO. La RIO como parte de un tratamiento multimodal en el tratamiento del cáncer de páncreas localmente avanzado resecable o irresecable tiene el potencial de incrementar el control local sin incremento en el riesgo de toxicidad.

El papel de la RIO en el cáncer de páncreas está sumergido en la controversia pero se usa idealmente en casos de resección con márgenes cercanos o comprometidos.⁶ Globalmente , la evidencia sugiere que la RIO resulta en mejoría del control local de la enfermedad y tiene un papel en el manejo multidisciplinario del cáncer de páncreas¹⁷; sin embargo esto no se refleja en un beneficio de la supervivencia global ni en la supervivencia libre de enfermedad y por ello, aún no es parte del estándar terapéutico^{8,18,19,20,21} .

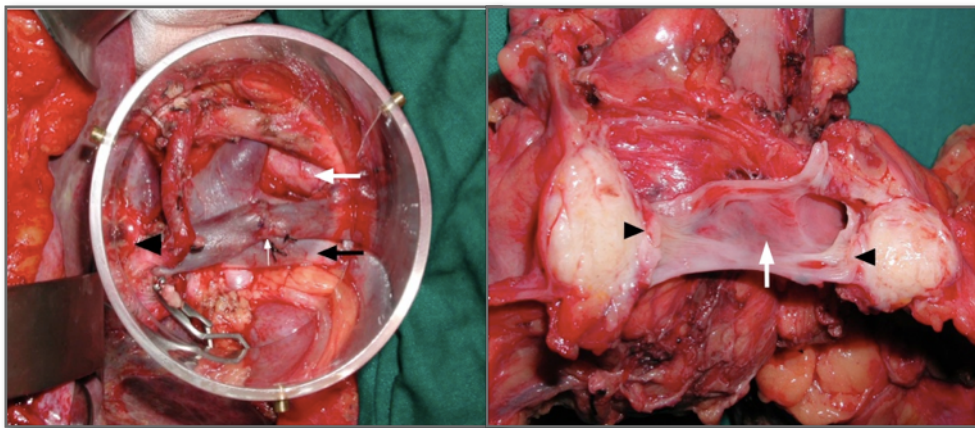


Figura 48. Aplicación de la RIO tras la resección de un ACPLA con invasión de la VMS. A la izquierda tras la resección y reconstrucción vascular (flecha blanca pequeña). A la derecha invasión de la VP tras la sección del tumor (flechas).

III. JUSTIFICACIÓN.

El cáncer de páncreas es la sexta causa de muerte por cáncer en Europa y la cuarta en Norteamérica. En el momento del diagnóstico, la enfermedad se considera de alto riesgo sistémico. Sólo son resecables inicialmente el 10 – 20% de los tumores en estos pacientes. Su pronóstico comprometido es conocido y sin tratamiento la mortalidad es casi del 100% en menos de doce meses. Aún tras el tratamiento aparentemente radical de la enfermedad resecable, la supervivencia media de los pacientes es de tan sólo 20 – 22 meses de acuerdo a la mayoría de las series publicadas. Se ha avanzado en los últimos años en el tratamiento multimodal descubriendo mejores técnicas quirúrgicas y anestésicas, incorporando nuevos agentes quimioterápicos y adaptando la radioterapia, sin embargo, la aportación en la evolución de la enfermedad ha sido modesta.

La mortalidad en los pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de páncreas tratados mediante resección completa con o sin esquemas de neoadyuvancia o adyuvancia está en relación con la recidiva tumoral local o metastásica.

Prevenir la recidiva local de la enfermedad tras la resección completa es trascendental, la radioterapia externa así como la quimioterapia contribuyen a ello pero los resultados siguen siendo modestos. Mejorar el control local de esta enfermedad es un objetivo decisivo.

La elevada tasa de recidiva local es causa de la elevada mortalidad en el cáncer de páncreas, al tratarse de un componente de progresión en relación con la recidiva sistémica, que finalmente son las responsables del pronóstico adverso de estos pacientes tras la resección quirúrgica.

La Radioterapia Intraoperatoria puede beneficiar a estos pacientes aplicada tras la resección completa o con residuo microscópico (R0 o R1) de los tumores resecables, o alternatively en los localmente avanzados y con resecabilidad cuestionable con la finalidad de disminuir la tasa de recidiva local tumoral y eventualmente aumentar la tasa de supervivencia.

IV. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

HIPÓTESIS.

1. La Radioterapia Intraoperatoria asociada a la cirugía radical tiene un efecto beneficioso en el tratamiento del cáncer de páncreas localmente avanzado promoviendo tasas elevadas de control local.
2. La Radioterapia Intraoperatoria asociada a la cirugía radical y radioterapia externa mejora la supervivencia global así como la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado como consecuencia de la promoción del control local.

OBJETIVOS.

Objetivos principales:

1. Evaluar el impacto terapéutico de la RIO sobre la recidiva local en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado resecado comparado con un grupo control contemporáneo resecado sin RIO.
2. Evaluar la contribución de la RIO sobre la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado resecado comparado con un grupo control contemporáneo resecado sin RIO.

Objetivos secundarios:

1. Describir los factores que influyen en el desarrollo de la recidiva local del cáncer de páncreas localmente avanzado tratado con RIO
2. Describir los factores que influyen en el desarrollo de la recidiva local del cáncer de páncreas localmente avanzado tratado sin RIO.
3. Describir los patrones de recidiva del cáncer de páncreas localmente avanzado tratado con RIO.
4. Describir los patrones de recidiva del cáncer de páncreas localmente avanzado tratado sin RIO.

5. Describir la morbilidad potencialmente asociada a la administración de la RIO en un contexto multimodal intensivo (resección quirúrgica, radioterapia externa, quimioterapia sistémica).
6. Describir las características clínicas y anatómicas patológicas en el cáncer de páncreas localmente avanzado resecado.

V. PACIENTES Y MÉTODOS.

1. ÁMBITO DE ESTUDIO.

1.1. INSTITUCIÓN.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid

1.2. SERVICIO Y UNIDAD.

- a. Servicio de Cirugía General III.
- b. Servicio de Oncología Radioterápica.
- c. Servicio de Oncología Médica.
- d. Servicio de Anatomía Patológica.

2. POBLACIÓN.

Pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de páncreas tratados en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

3. UNIDAD DE ESTUDIO Y MUESTRA.

Pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de páncreas intervenidos mediante una resección completa con intención curativa en el Servicio de Cirugía General III del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid desde Enero de 1995 hasta Diciembre de 2011.

Se empleó la técnica de muestreo consecutivo no aleatorizado de dos grupos de pacientes contemporáneos; tratados con y sin RIO que cumplieron los siguientes criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de páncreas (T2 – T4, cualquier N, M0, de acuerdo a la clasificación de la AJCC 7ª edición).
- Pacientes con diagnóstico histológico confirmado.
- Pacientes que no tuvieron confirmación histológica completa pero mostraron imágenes radiológicas compatibles y elevación del CA19.9.
- Pacientes intervenidos mediante una resección completa del tumor con intención curativa.
- Pacientes que aceptaron el tratamiento multimodal asociado o no a RIO

Criterios de exclusión:

- Pacientes con cáncer de páncreas no resecable.
- Pacientes con cáncer de páncreas metastático.
- Pacientes con cáncer de páncreas intervenido con fines paliativos.
- Pacientes con neoplasias malignas sincrónicas.

4. PERÍODO DE ESTUDIO.

Enero de 1995 hasta Diciembre de 2011.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó mediante estadística descriptiva en base a la distribución de las variables y medidas de tendencia central así como la detección de diferencias significativas mediante las pruebas de T y Chi cuadrado.

Para el análisis de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier junto a la prueba Log Rank para la significación estadística. También en el análisis multivariante se utilizó la prueba de regresión de Cox.

Se asumió un valor de p significativo < 0.05 .

El programa estadístico utilizado fue SPSS Statistics v20.

6. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se trata de un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo de una serie de casos y controles.

7. TÉCNICA.

7.1. Diagnóstico. Se realizó mediante diagnóstico clínico, radiológico y confirmación anatomopatológica.

7.2. Estadificación clínica. La estadificación clínica preoperatoria se realizó con la TC, ecoendoscopia y biopsia. En algunos casos se realizó RM y PET-TAC para los casos en los que existía dudas acerca de la naturaleza de la masa pancreática, de la extensión de la enfermedad, elevación de marcadores tumorales así como en el seguimiento.

7.3. Tratamiento

- a. Neoadyuvancia. A base de quimio radioterapia.
- b. Reestadificación. Valoración radiológica de la respuesta a la neoadyuvancia para la resecabilidad tumoral así como laboratorial mediante los niveles de marcadores tumorales.

c. Cirugía. Mediante las técnicas consideradas estándar de resección oncológica, identificación de márgenes libres y exclusión de residuo tumoral macroscópico (R2).

d. RIO / No RIO. En el grupo que recibió RIO, tras el planeamiento preoperatorio, en el tiempo intraoperatorio una vez finalizada la resección completa del tumor se identificó la región anatómica del lecho quirúrgico en riesgo y se desplazaron las estructuras adyacentes radiosensibles. Se traslada el paciente a la sala del acelerador lineal, se administra la irradiación y se traslada nuevamente el paciente al quirófano para completar las reconstrucciones y finalizar la intervención. La zona definida para la administración de RIO es la de mayor probabilidad de recidiva local: el margen de la AMS, vena porta, tejidos retroperitoneales y región paraaórtica. Se utilizaron aplicadores de diferentes medidas y con biseles entre 15-45° adaptados a la configuración y características del lecho quirúrgico posresección. Las dosis de irradiación aplicadas fueron entre 1000 y 1250 Gy con haces de 8 – 10 MeV.

Los aceleradores lineales disponibles para procedimientos RIO en el hospital son el SL-18® y Precise® (tecnología electa).

e. Evolución postoperatoria. Tras la intervención todos los pacientes son monitorizados en la Unidad de Reanimación y luego pasan a la planta de hospitalización de Cirugía General. Se registró la mortalidad y morbilidad perioperatoria. En pacientes con un postoperatorio complicado y/o prolongado se adaptó el inicio de la adyuvancia.

f. Adyuvancia. Se utilizaron protocolos institucionales consensuados, variables en el tiempo de quimioterapia o radioterapia.

7.4. Estadificación anatomopatológica. Informe del espécimen resecado clasificado de acuerdo a la AJCC 7ª edición.

7.5. Seguimiento. Se realizó en las consultas externas de Cirugía General, Oncología Médica u Oncología Radioterápica mediante la valoración clínica y estudios complementarios de laboratorio e imágenes.

8. DEFINICIÓN DE VARIABLES.

- **Recidiva local.** Reaparición de la enfermedad tumoral en el lecho quirúrgico o territorio de drenaje linfático loco-regional evidenciada mediante técnicas de imagen o anatomopatológicas tras la resección completa de la enfermedad.
- **Recidiva sistémica.** Reaparición de la enfermedad tumoral en órganos o estructuras distintas del lecho quirúrgico tras la resección completa de la enfermedad.
- **Metástasis.** Diseminación de la enfermedad tumoral a órganos por vía hematógena, linfática, perineural o celómica.
- **Supervivencia global.** Porcentaje de pacientes vivos en la fase de seguimiento en un período de 5 años.
- **Supervivencia libre de enfermedad.** Tiempo medido en meses sin evidencia de recidiva tumoral loco-regional o sistémica.
- **Supervivencia media.** Tiempo de seguimiento en meses y años que corresponde al 50% de la supervivencia acumulada.

- **Neoadyuvancia.** Tratamiento oncológico con radio/quimioterapia previo a la resección quirúrgica de la enfermedad.
- **Adyuvancia.** Tratamiento oncológico postoperatorio administrado para eliminar o disminuir el riesgo de recidiva tumoral tras una resección con intención curativa.
- **Morbilidad perioperatoria.** Número de pacientes con complicaciones médicas o quirúrgicas derivadas del tratamiento quirúrgico dentro de los 30 días siguientes a la intervención. Se aplicó la clasificación de Clavien-Dindo.
- **Mortalidad perioperatoria.** Número de pacientes fallecidos a consecuencia del tratamiento quirúrgico, en los 30 días siguientes a la cirugía.
- **Respuesta a la neoadyuvancia.** Anatomopatológica: respuesta de acuerdo al informe del patólogo según la presencia de células tumorales y su reemplazo por fibrosis.
- **Toxicidad.** Efectos adversos inducidos por el tratamiento de la radioterapia externa, de la RIO o de la quimioterapia. Se utiliza la clasificación de acuerdo a los criterios del NCI (National Cancer Institute) en 5 niveles: el nivel 1 de toxicidad son eventos de carácter leve o estados asintomáticos y el nivel 5 son síntomas no controlados que producen la muerte.

VI. RESULTADOS.

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA Y ANALÍTICA.

Se incluyeron en el estudio a 114 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado.

La muestra se dividió en dos grupos:

1. Pacientes con RIO : 26
2. Pacientes sin RIO : 88

No hubo diferencias en cuanto a las características clínicas de los pacientes.

		RIO	No RIO	p
Nº PACIENTES		26 (22.8%)	88 (77.2%)	
EDAD MEDIA		63.08	65.33	0.352
SEXO	MUJER	14 (53.8%)	35 (39.8%)	0.203
	HOMBRE	12 (46.2%)	53 (60.2%)	
ANEMIA	SI	10 (61.5%)	18 (20.5%)	0.061
	NO	16 (38.5%)	70 (79.5%)	
ICTERICIA	SI	18 (69.2%)	65 (74.7%)	0.799
	NO	8 (30.8%)	22 (25.3%)	
CA19-9	SI	650.34 (61.5%)	2044.47 (75%)	0.258
	NO	0 (38.5%)	0 (25%)	

Tabla 7. Características clínicas de los pacientes en el estudio.

Tras analizar la estadificación preoperatoria, no se encontró diferencia en cuanto a su clasificación clínica del grupo RIO en comparación al grupo no RIO. El estadio más frecuente fue el Ib, aproximadamente el 54% de pacientes en el grupo RIO comparado con el 36% en el grupo no RIO, el siguiente estadio mas frecuente fue el Iia en ambos grupos con el 23% y 18% respectivamente.

	RIO		No RIO		TOTAL		p
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
0	0	0	0	0	0	0	0.406
IA	1	3.8	15	17	16	14	
IB	14	53.8	32	36.4	46	40.4	
IIA	6	23.1	16	18.2	22	19.3	
IIB	3	11.5	14	15.9	17	14.9	
III	2	7.7	9	10.2	11	9.6	
IV	0	2.3	2	2.3	2	1.8	
TOTAL	26	100	88	100	114	100	

Tabla 8. Estadificación clínica preoperatoria.

El estadio patológico postresección identificó a cerca del 50% del total de pacientes con estadio IIB, en el grupo con RIO el 34.6% tuvo un estadio IIA y el 19.2% tuvo un estadio IIB; en comparación al grupo no RIO el 50% tuvo un estadio IIB y el 20.5% tuvo un estadio IIA.


	RIO		No RIO		TOTAL		p
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
0	0	0	1	1.1	1	0.9	0.01 
IA	3	11.5	4	4.5	7	6.1	
IB	4	15.4	8	9.1	12	10.5	
IIA	9	34.6	18	20.5	27	23.7	
IIB	5	19.2	44	50	49	43	
III	1	3.8	11	12.5	12	10.5	
IV	0	0	2	2.3	2	1.8	
NO TUMOR	4	15.4	0	0	4	3.5	
TOTAL	26	100	88	100	114	100	

Tabla 9. Estadío anatomopatológico definitivo de los tumores resecados.

La neoadyuvancia se empleó en el 16.3% del total de pacientes incluyendo un componente de radioterapia preoperatoria. El

60% de pacientes con RIO recibieron tratamiento preoperatorio comparado con el 2.5% de pacientes sin RIO ($p<0.01$).

La radioterapia postoperatoria se administró al 39.8% de pacientes: 35.8% en el grupo sin RIO y 37.5% en el grupo con RIO ($p=1$). La dosis administrada osciló en un rango de 45 y 50.4 Gy con fracciones diarias de 1.8 Gy y asociada a Tegafur oral en dosis de 1200 mg/día.

Se administró quimioterapia postoperatoria al 38.9% pacientes: el 39.7% de pacientes en el grupo no RIO y 28.6% de pacientes en el grupo con RIO ($p=0.449$). El esquema administrado mas utilizado incorporó Gemcitabina como agente principal.

	RIO	No RIO	TOTAL	p
Neoadyuvancia QRt preoperat.	60%	2.5%	16.3%	<0.01 ✓
Rt postoperatoria	37.5%	35.8%	36.2%	1
Qt postoperatoria	28.6%	39.7%	37.4%	0.449

Tabla 10. Tratamiento neoadyuvante y adyuvante.

La localización tumoral anatómica más frecuente fue en la cabeza del páncreas en casi el 90% de los pacientes.

	RIO	No RIO	TOTAL	p
CABEZA	24 (92.3%)	78 (88.6%)	102 (89.47%)	0.40
CUERPO	2 (7.7%)	4 (4.5%)	6 (5.25%)	
COLA	0	6 (6.8%)	6 (5.25%)	
TOTAL	26 (100%)	88 (100%)	114 (100%)	

Tabla 11. Localización topográfica intrapancreática.

La anatomía patológica de los tumores postresección identificó un mayor tamaño tumoral y mayor número de adenopatías positivas (metástasis ganglionar) en el grupo no RIO con diferencia significativa.

		RIO	No RIO	p	
GRADO DIFERENC.	G1	7	15	0.507	
	G2	15	55		
	G3	4	18		
TAMAÑO TUMORAL (mm)		22.04	30.77	0.01	✓
Nº GANGLIOS RESECADOS		9.35 (0-24)	9.51 (0-32)	0.921	
Nº GANGLIOS POSITIVOS		0.58 (0-6)	1.28 (0-6)	0.036	✓

Tabla 12. Características anatomopatológicas de los tumores resecados.

Otras observaciones descritas en el estudio anatomopatológico que alcanzó diferencia significativa entre los grupos fue la infiltración perineural tumoral.


		RIO	No RIO	p
INFILTRACIÓN VASCULAR	SI	7 (26.9%)	40 (45.5%)	0.092
	NO	19 (73.1%)	48 (54.5%)	
INFILTRACIÓN PERINEURAL	SI	7 (26.9%)	56 (63.6%)	0.003 
	NO	19 (73.1%)	31 (35.2%)	

Tabla 13. Resultados de infiltración vascular y perineural tumoral.

El tipo de intervención que se realizó se adaptó en relación a la localización tumoral.

	RIO	No RIO	TOTAL	p
DUODENO PANCREATECTOMÍA CEFÁL.	20 (76.9%)	66 (75%)	86	0.978
PANCREATECTOMÍA DISTAL	2 (7.7%)	7 (7.95%)	9	
DUODENO PANCREATECTOMÍA TOTAL	4 (15.4%)	15 (17%)	19	
TOTAL	26 (100%)	88 (100%)	114	

Tabla 14. Tipo de intervenciones realizadas.

No se identificaron diferencias en cuanto a la práctica de resección vascular ni de conservación pilórica.

		RIO	No RIO	TOTAL	p
PRESERVACIÓN PILÓRICA	SI	3 (11.5%)	20 (22.7%)	23	0.212
	NO	23 (88.5%)	68 (77.3%)	91	

Tabla 15. Preservación pilórica.

		RIO	No RIO	TOTAL	p
RESECCIÓN VASCULAR	SI	3 (11.5%)	9 (10.2%)	12	0.848
	NO	23 (88.5%)	79 (89.8%)	102	

Tabla 16. Resección vascular.

El análisis del patrón de recidiva del cáncer de páncreas no mostró ningún caso de recidiva local en el grupo con RIO, a diferencia del grupo no RIO que registró una tasa de recidiva local del 37.7%.

En cuanto al tipo de resección, se practicó en el 7.9% de pacientes una cirugía tipo R2 (con residuo macroscópico); de los cuales el 4.4% fue en el grupo no RIO y 3.5% en el grupo con RIO ($p=0.206$).


RECIDIVA	RIO	No RIO	TOTAL	p
LOCAL EXCLUSIVA	0 (0%)	13 (15.8%)	13	 0.003
SISTÉMICA EXCLUSIVA	15 (60%)	26 (31.8%)	41	
LOCAL + SISTÉMICA	0 (0%)	18 (21.9%)	18	
NO RECIDIVA	10 (40%)	25 (30.5%)	22	

Tabla 17. Patrones de recidiva tumoral.

En el estudio anatomopatológico definitivo del espécimen respecto al estado de los márgenes quirúrgicos el 67.5% de casos se logró una resección R0 (sin residuo microscópico): en los pacientes con RIO fue de 61.5% y en pacientes no RIO fue de 69.3%. Los procedimientos con residuo R1 (residuo microscópico) el margen de resección comprometido con mayor frecuencia fue el muñón pancreático (21.1%) seguido por el margen retroperitoneal en el 6.1% ($p=0.424$).

La media del tiempo de seguimiento en la cohorte completa fue de 23.13 meses, siendo de 29.24 meses para el grupo con RIO y de 21.38 meses para el grupo no RIO.

Morbilidad.

La tasa de morbilidad perioperatoria fue del 52.6%, siendo del 42.3% en los pacientes con RIO y de 55.7% en los pacientes no RIO ($p=0.230$).

La tasa de reintervención fue del 18.6%: 8% en el grupo con RIO y 21.6 en el grupo no RIO ($p=0.153$).

	RIO		TOTAL	p
	NO	SI		
No	38 (43.2%)	15 (57.7%)	53 (46.5%)	0.036
I	2 (2.3%)	0	2 (1.8%)	
II	9 (10.2%)	7 (26.9%)	16 (14%)	
III	26 (29.5%)	2 (7.7%)	28 (24.6%)	
IV	8 (9.1%)	0	8(7%)	
V	5 (5.7%)	2 (7.7%)	7 (6.1%)	
TOTAL	88 (100%)	26 (100%)	114 (100%)	

Tabla 18. Morbilidad según la clasificación de Clavien Dindo.

Mortalidad.

La tasa global de mortalidad perioperatoria fue del 6.2%, siendo del 8% en los pacientes con RIO y 5.7% en los pacientes no RIO ($p=0.671$).

Análisis de recidiva y supervivencia.

La mediana de la recidiva global oncológica, es decir la mediana de supervivencia libre de cáncer en pacientes con RIO fue de 13 meses mientras que la mediana supervivencia libre de enfermedad en pacientes no RIO fue de 9 meses ($p=0.120$).

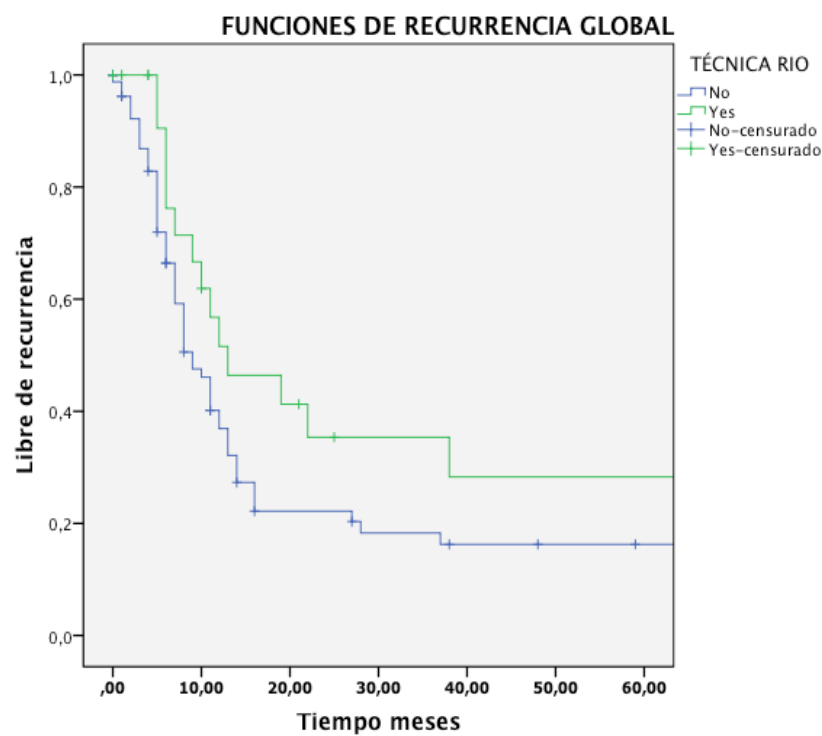


Figura 49. Supervivencia libre de enfermedad ($p=0.120$).

No hubo ningún caso de recidiva local en los pacientes tratados con RIO. Todos los casos de recidiva local tuvieron lugar en el grupo no RIO ($p<0.01$). En el grupo no RIO, a los 5 años el 64% presentó recidiva local como componente de su progresión oncológica.

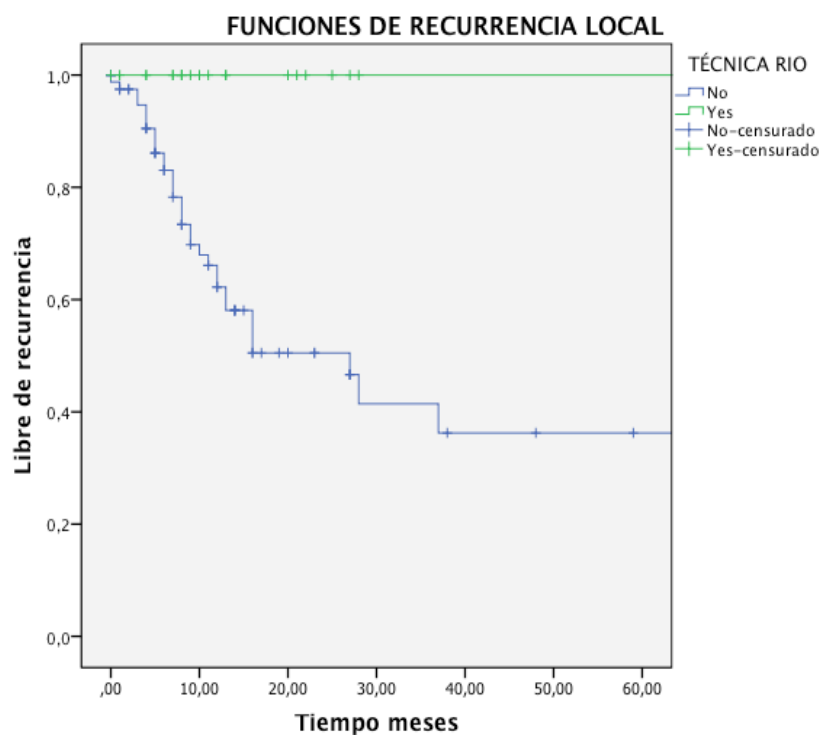


Figura 50. Tasa de recidiva local ($p<0.01$).

La mediana del tiempo hasta la recidiva sistémica en pacientes con RIO fue de 13 meses y en pacientes sin RIO fue de 12 meses ($p=0.774$).

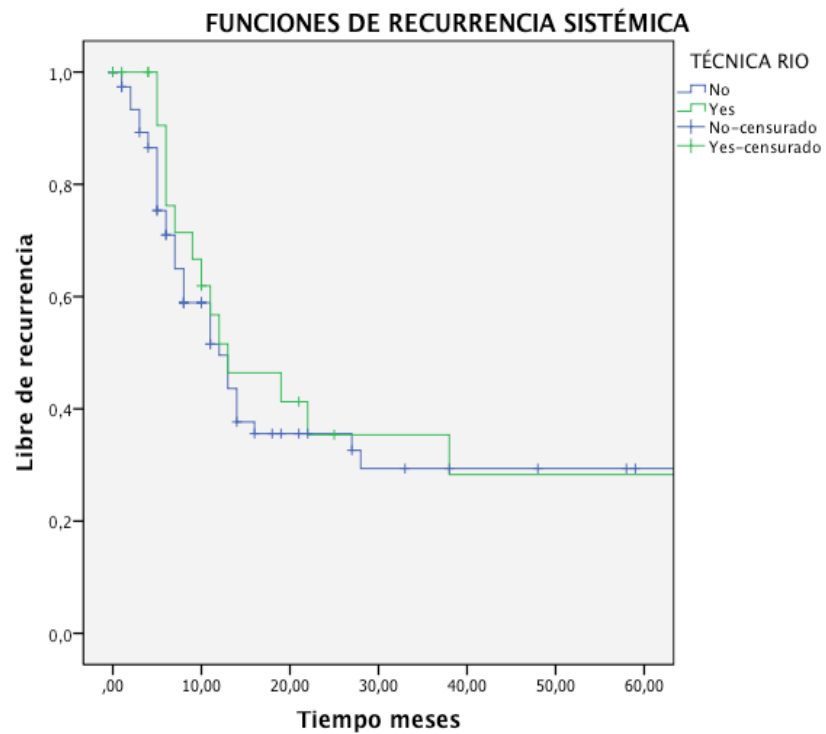


Figura 51. Tasa de recidiva sistémica ($p=0.774$).

La supervivencia global a 5 años fue del 16.5% en el grupo no RIO y de 24.8% en el grupo RIO sin existir diferencia estadísticamente significativa ($p=0.384$) .

La mediana del tiempo de supervivencia muestra una supervivencia superior para el grupo RIO de hasta siete meses (20 meses en el grupo RIO en comparación a 13 meses en el grupo no RIO), aunque no afecta a la supervivencia global. La mediana del tiempo de supervivencia se incrementa en casi un 54% aunque el valor diferencial no alcanza significación.

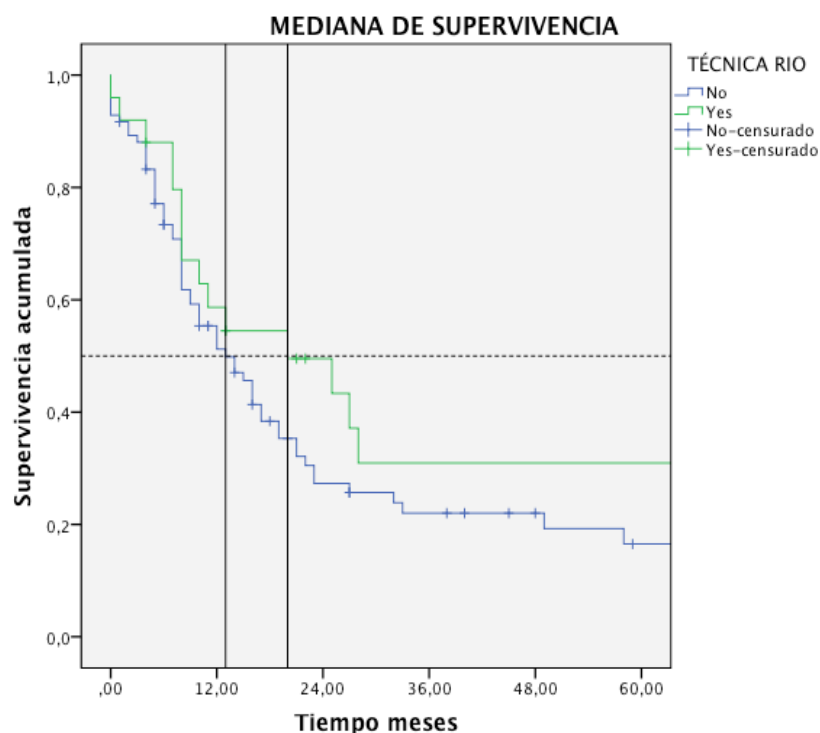


Figura 52. Mediana de supervivencia.

La estratificación de la recidiva local de acuerdo a la administración de radioterapia externa y RIO confirma que no existe ningún caso de recidiva local en el grupo RIO ni en el grupo Rt + RIO con diferencia significativa respecto tanto a la radioterapia externa como único tratamiento radioterápico como al grupo que no recibió ningún tipo de irradiación ($p=0.004$).

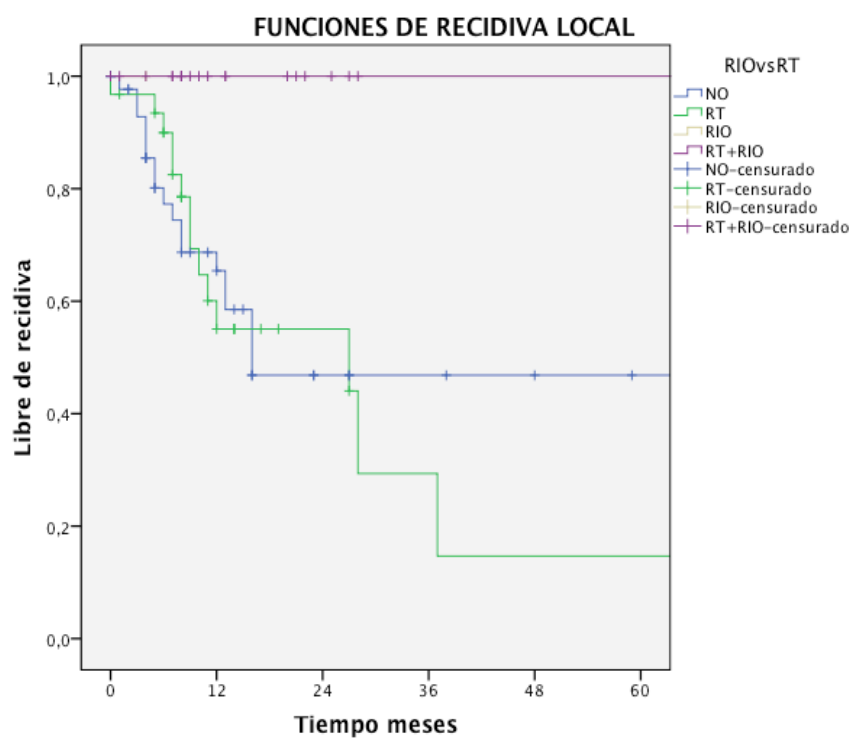


Figura 53. Recidiva local, estratificación por RtE (pre y postoperatoria) y RIO ($p=0.004$).

El análisis estratificado de la supervivencia global según la administración de radioterapia externa y RIO sugiere una tendencia hacia la supervivencia mas favorable en el grupo que recibió Rt externa + RIO en comparación a los demás grupos.

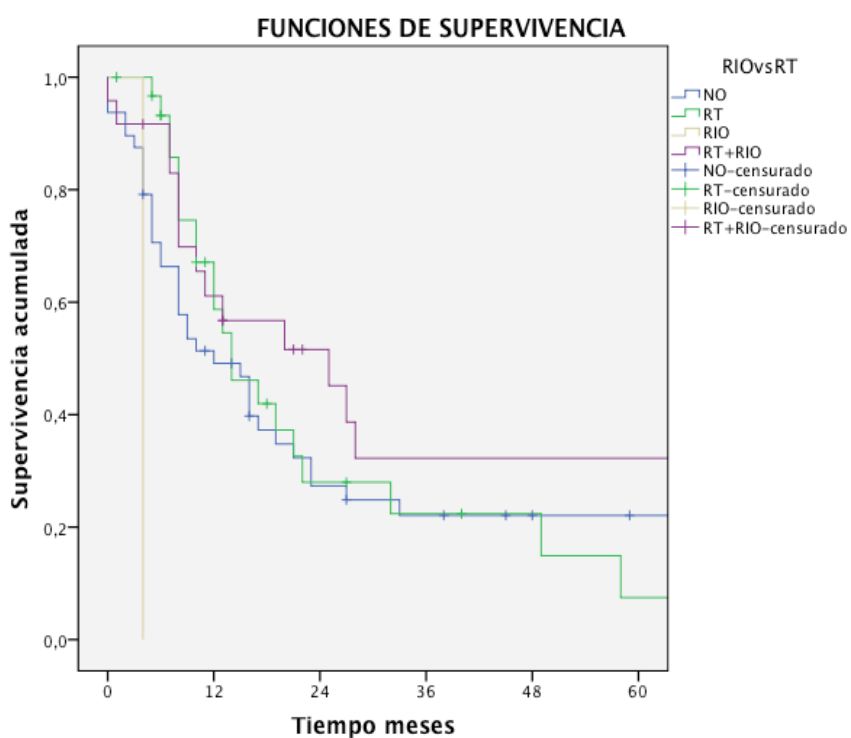


Figura 54. Supervivencia global, estratificación por RtE (pre y postoperatoria) y RIO ($p=0.075$).

Análisis por subgrupos.

El efecto de la RIO sobre la recidiva local mediante el análisis univariante y multivariante utilizando la prueba de regresión de COX no muestra que sean elementos de confusión la neoadyuvancia, la radioterapia adyuvante, la quimioterapia adyuvante, el residuo tumoral microscópico o la presencia de adenopatías metastásicas.

El análisis del efecto de la RIO sobre la supervivencia señala que la neoadyuvancia, la radioterapia adyuvante y la quimioterapia adyuvante no representan variables de confusión. En cambio, en el análisis univariante la presencia de márgenes positivos microscópicos (tras una cirugía R1) alcanza un valor con diferencia significativa ($p=0.047$) constituyendo un factor de riesgo para la supervivencia ($HR=1.6$). La presencia de adenopatías metastásicas (N+) no alcanza diferencia significativa para constituir una variable de confusión. Los resultados se confirman tras el análisis multivariante.


	p	HR	IC 95% para HR	
			Inferior	Superior
RIO	0.610	1.289	0.485	3.428
NEOADYUVANCIA	0.218	0.475	0.145	1.553
RT ADYUVANTE	0.930	0.970	0.497	1.894
QT ADYUVANTE	0.531	0.823	0.448	1.513
RESIDUO MICRO	0.024 	1.798	1.082	2.987
pN +	0.713	1.103	0.654	1.859

Tabla 19. Análisis multivariante para la supervivencia global.

	p	HR	IC 95% para HR	
			Inferior	Superior
RIO	0.957	0.000	0.000	1.086
NEOADYUVANCIA	0.934	1.092	0.136	8.785
RT ADYUVANTE				
QT ADYUVANTE	0.254	1.562	0.726	3.360
RESIDUO MICRO	0.420	1.368	0.638	2.930
pN +	0.525	0.786	0.375	1.650

Tabla 20. Análisis multivariante para la recidiva local.

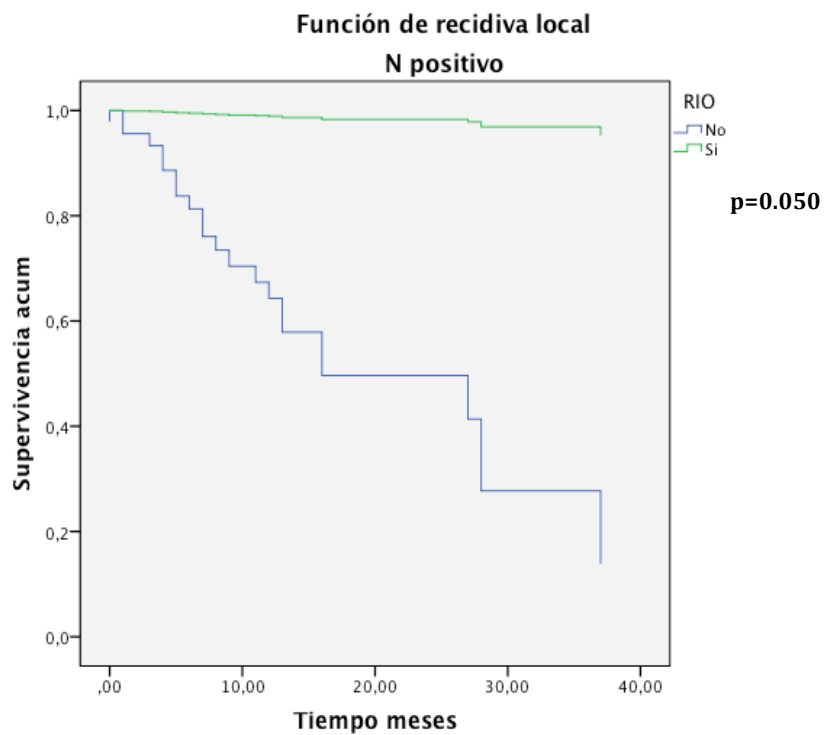


Figura 55. Recidiva local: Análisis bivariable pN positivo y RIO.

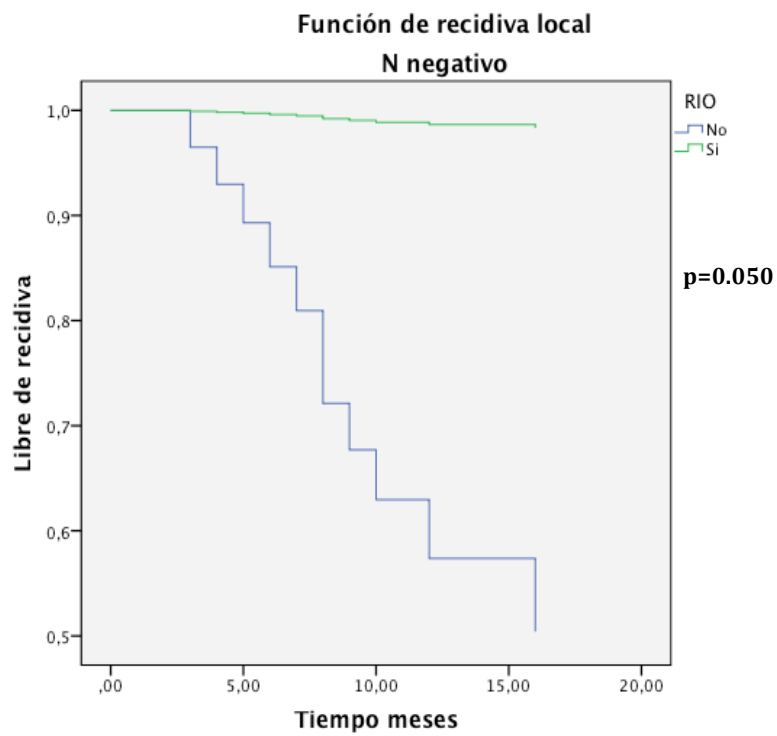


Figura 56. Recidiva local: Análisis bivariable pN negativo y RIO.

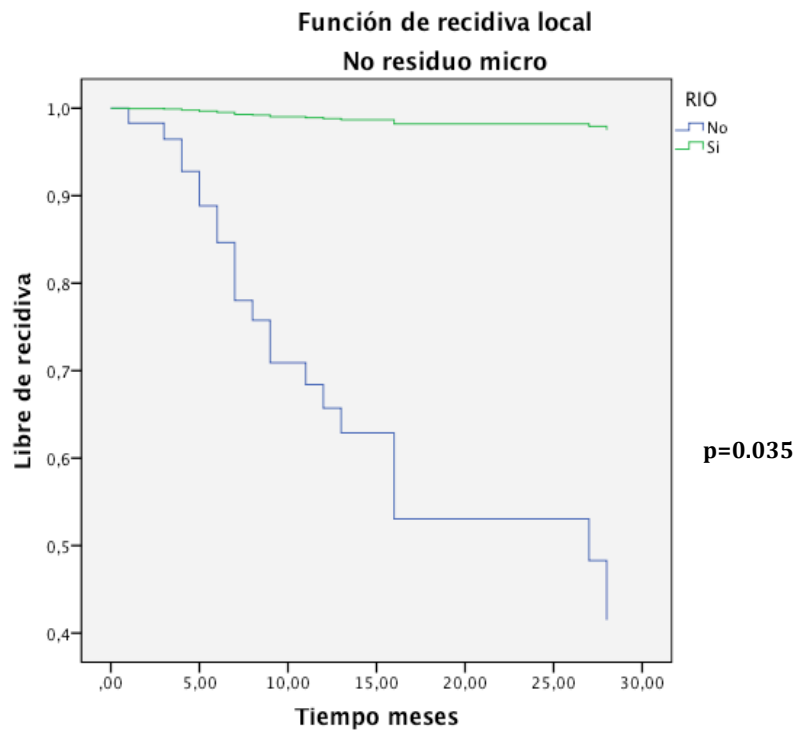


Figura 57. Recidiva local: Análisis bivariable NO residuo micro y RIO.

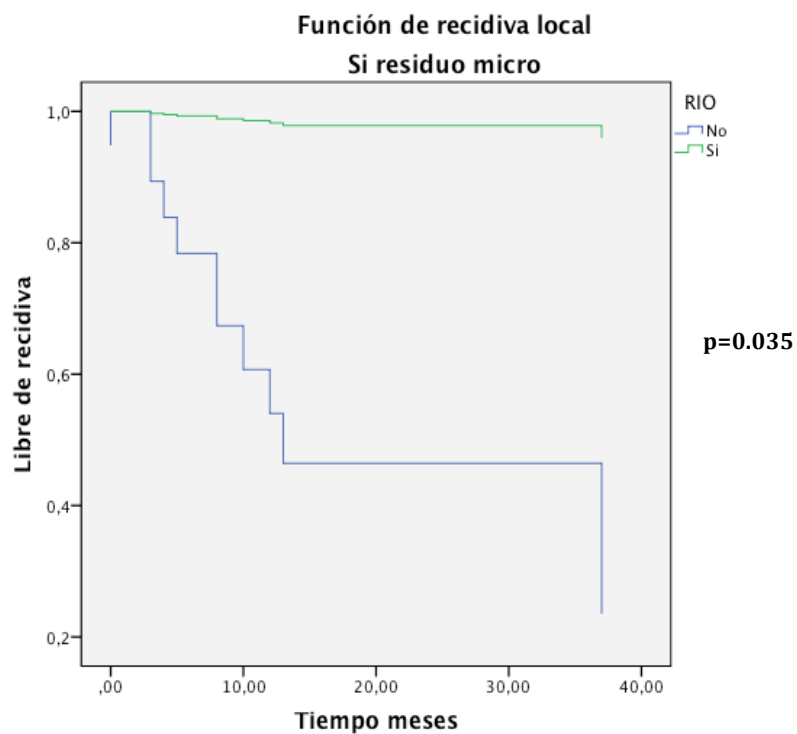


Figura 58. Recidiva local: Análisis bivariable SI residuo micro y RIO.

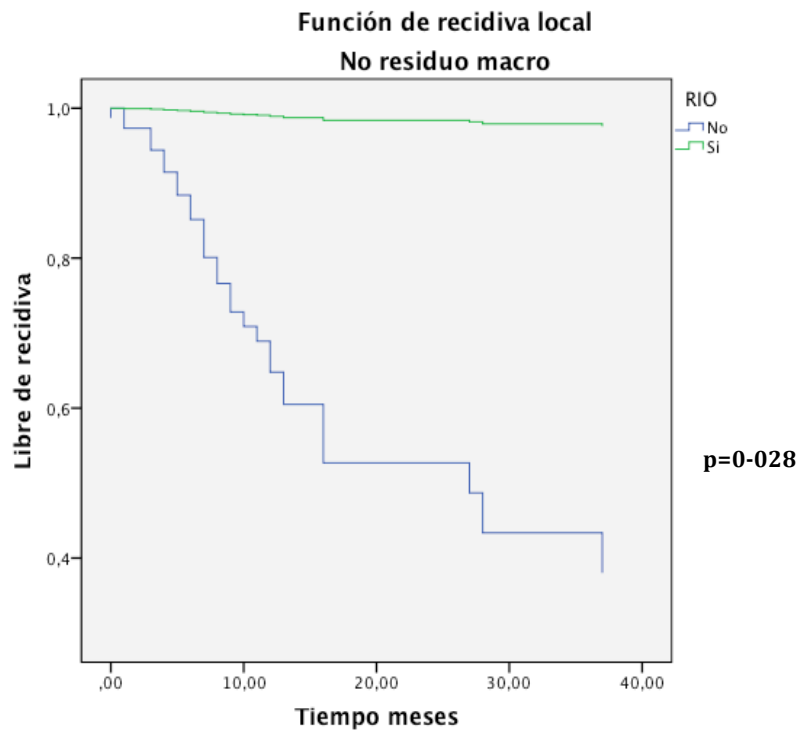


Figura 59. Recidiva local: Análisis bivariable No residuo macro y RIO.

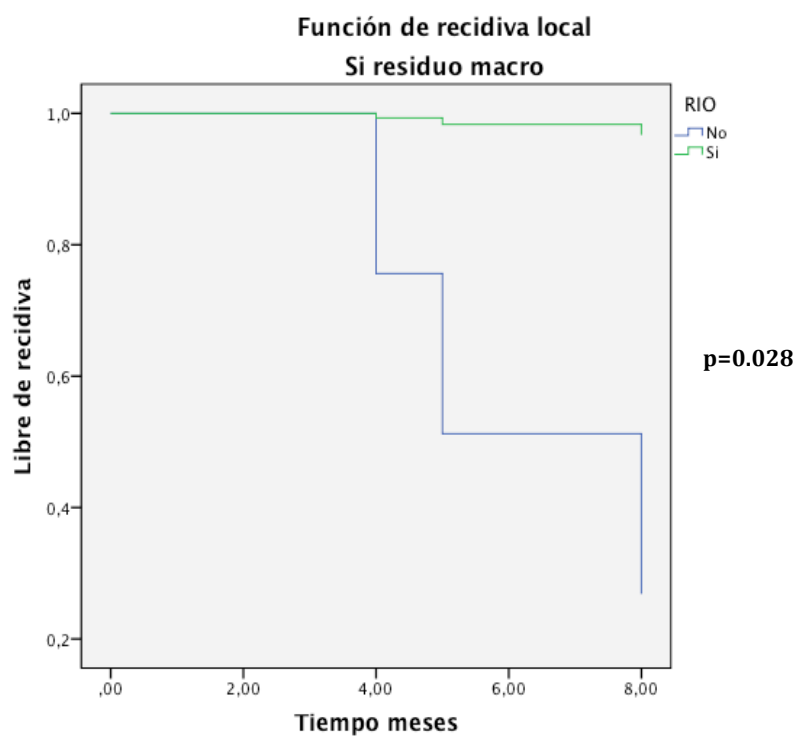


Figura 60. Recidiva local: Análisis bivariable Si residuo macro y RIO.

VII. DISCUSIÓN.

En la actualidad el cáncer de páncreas es una de las principales causas de muerte relacionadas al cáncer. En Europa representa la sexta causa y en Norteamérica es la cuarta. Es tal su importancia que en 2010 se registraron 43,140 diagnósticos de los cuales 36,800 evolucionaron a muerte¹⁴⁰; prevalencia que va en aumento pues se ha estimado que en el año 2011 fueron diagnosticados 44,030 nuevos casos de los cuales fallecieron 37,660.

Sus causas continúan siendo objeto de estudio, se le ha relacionado con varios síndromes genéticos así como con diversos factores ambientales que incrementan el riesgo para su desarrollo. Además, en un 5-10% de los casos existe una historia familiar de cáncer de páncreas³.

Es conocido que la mayor frecuencia de la enfermedad afecta a poblaciones con edades mayores a 60 – 65 años. En nuestro estudio la edad media de presentación fue de 64.8 años.

El adenocarcinoma de páncreas es el tipo histológico más frecuente de presentación y se localiza mayormente en la cabeza de la glándula (60% de casos), a continuación el 15% se localizan en el cuerpo y finalmente el 5% en la cola; es importante mencionar que el 20% de casos tienen una localización difusa en toda la glándula¹⁰⁹. De igual manera en nuestro trabajo la localización más frecuente del cáncer de páncreas fue en la cabeza (90% de los pacientes), el cuerpo y cuello del páncreas albergaron tumores en un 5% cada uno de ellos. No hubo ningún caso de localización dispersa en toda la glándula. Posiblemente la menor frecuencia de tumores que encontramos en el cuerpo de la glándula así como la inexistencia de tumores dispersos se haya debido a que estos tumores tuvieron un crecimiento avanzado al

momento del diagnóstico debido a su escasa repercusión clínica y por tanto mayor frecuencia de irresecabilidad.

Usualmente en el momento de su presentación es una enfermedad avanzada pues solo el 10-20% de tumores son resecables, de hecho el adenocarcinoma de páncreas esta considerado como una enfermedad sistémica al momento del diagnóstico debido a su mal pronóstico^{3,111}. Hemos encontrado que el síntoma de presentación más frecuente es la ictericia, en el 74.1% de pacientes.

Entre las características microscópicas mas importantes del adenocarcinoma de páncreas están su crecimiento agresivo e infiltrativo así como el moderado o pobre grado de diferenciación celular con tendencia a la invasión perineural y linfática. Las características anatomo patológicas que encontramos en nuestro estudio no difieren con estas definiciones. El 61.4% de nuestros casos fueron carcinomas moderadamente diferenciado, el 55.3% de los casos presentaron invasión perineural y el 41.2% invasión vascular.

1 CIRUGÍA.

En los últimos años existen muchos avances que han permitido mejoras en la comprensión de la biología tumoral, el diagnóstico, el estadiaje así como el desarrollo de mejores técnicas anestésicas y quirúrgicas. De hecho en la literatura existe un aumento en el número de cirugías realizadas por cáncer de páncreas, con menores tasas de morbilidad y mortalidad; además se han experimentado muchos cambios en el tratamiento con quimiorradiación. Todo esto ha tenido poca repercusión en la supervivencia de los

pacientes tratados por esta enfermedad, pues continúan los malos resultados al igual que hace dos o tres décadas^{3,8}.

En la actualidad la cirugía, como terapia individual, es la única alternativa curativa comprobada pese a que solo menos del 15-20% de pacientes se presenten con una enfermedad resecable, los estándares actuales de la cirugía oncológica para la resección del adenocarcinoma de páncreas están bien establecidos, sin embargo existen algunas variaciones técnicas que no han mostrado diferencia en cuanto a resultados de recidiva o supervivencia.

Existe mucha discusión respecto a la idoneidad de la técnica de preservación pilórica popularizada por Traverso y Longmire. Se han publicado numerosos estudios que comparan los resultados de ambas técnicas (preservación pilórica y técnica clásica) en cuanto al retraso del vaciamiento gástrico, los márgenes de resección y la supervivencia. Entre las series mas recientes y con mayor número de casos destacan los trabajos de Tran en 2004 y Seiler en 2005, sin embargo hasta la actualidad no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a morbilidad, retraso en el vaciamiento gástrico, fístula pancreática, mortalidad operatoria, márgenes de resección ni supervivencia^{84,85}. Por ello la recomendación actual respecto a la técnica a emplear debe estar dictada de acuerdo a la experiencia del cirujano. En nuestro trabajo se practicó en 23 pacientes la preservación pilórica y en el resto se realizó el procedimiento clásico de Whipple, no existieron diferencias respecto a morbilidad, mortalidad perioperatoria, presencia de márgenes, reintervenciones, recidiva local ni supervivencia global.

Otro tema que también es objeto de debate en la técnica quirúrgica del cáncer de páncreas se refiere a la resección vascular, lo

que previamente fue una contraindicación para la resección tumoral en la actualidad no lo es; en concreto el compromiso venoso de la porta, la mesentérica superior o su confluencia. De igual manera existen en la literatura varias publicaciones en referencia a ello, quizá las series mas grandes son las de Tseng y Nakagohri en las cuales no se encontró diferencia en la supervivencia media tras comparar la resección estándar con la resección venosa⁹⁸. En nuestro estudio se realizaron 12 intervenciones quirúrgicas que incluyeron resección venosa con reconstrucción; no hubo diferencias en cuanto a supervivencia respecto a los procedimientos sin resección vascular ($p=0.490$).

En la década de los años ochenta, la mortalidad perioperatoria de la duodenopancreatectomía rondaba alrededor del 20% en los grandes centros, cifra que ha ido en descenso hasta nuestros días en que se estima una cifra de alrededor del 5%^{106,141}. Tras el análisis de nuestra experiencia los resultados son similares, encontramos una mortalidad perioperatoria del 6.2%. La morbilidad postoperatoria global, en ambos grupos de nuestra serie fue del 52.6%, valor que esta acorde con la reportada por las grandes series (53%)¹⁴².

2. NEOADYUVANCIA.

Es necesario replantear la necesidad de un tratamiento multidisciplinar, pues a pesar de la premisa de lograr una cirugía oncológica reglada que podría ser curativa en casos tempranos, la única manera posible de mejorar los resultados oncológicos para el resto de casos es a través del tratamiento local y sistémico; sin embargo no existe en la actualidad una secuencia terapéutica ideal.

En nuestra experiencia, el tratamiento consistió en la administración de neoadyuvancia al 16.3% de los pacientes, en todos se practicó una cirugía óptima mediante la resección tumoral completa (R0 o R1), se administró RIO al 22.8%, y finalmente se administró adyuvancia al 33% de los pacientes.

La administración de neoadyuvancia ha demostrado tener un beneficio importante en algunas neoplasias digestivas. En el caso del adenocarcinoma de páncreas se describen varias ventajas en comparación con la administración de tratamiento adyuvante. El tratamiento preoperatorio tiene el teórico beneficio de administrarse sobre tejidos vírgenes, bien oxigenados y no devascularizados como ocurriría tras una intervención quirúrgica. Además con su mejor tolerancia se logran mayores tasas de cumplimiento así como evita la demora en su aplicación a diferencia del tratamiento postoperatorio. Finalmente, quizá lo más importante, selecciona a los pacientes con biología tumoral agresiva o con enfermedad metastásica no valorable al diagnóstico que no se beneficiarán del tratamiento quirúrgico⁶⁴.

La baja tasa de resecabilidad y los pobres resultados obtenidos después de pancreatoduodenectomía han conducido a un mejor análisis del tratamiento prequirúrgico. Los resultados iniciales de la radioterapia preoperatoria con o sin 5-FU concomitante, mostraron que este enfoque no empeora la morbilidad y mortalidad perioperatoria, pero no se observó una mejora evidente ni en resecabilidad, ni en supervivencia global^{60,159}. Un estudio del MD Anderson Cancer Center incluyó 160 pacientes que fueron clasificados como potencialmente resecables por contacto del tumor con las arterias viscerales u oclusión de un segmento corto de la vena mesentérica superior, hallazgos sugestivos pero no diagnósticos de

enfermedad metastásica o con una clase funcional marginal⁶⁰. De estos, 125 pacientes completaron el tratamiento neoadyuvante (quimioterapia de inducción en 82 pacientes; quimioradioterapia en 117 pacientes) y fueron reevaluados. Ochenta y dos tuvieron tumores potencialmente operables, de los cuales 79 fueron operados; 66 fueron resecados, 62 con márgenes microscópicamente negativos (38% de la cohorte inicial). Con una mediana de seguimiento de 27 meses, la mediana de la supervivencia para las cohortes de no resecables y resecables fueron 13 y 40 meses, respectivamente. Entre los 66 pacientes que completaron todo el tratamiento, la supervivencia a cinco años fue del 36% y 27 pacientes permanecieron libres de progresión de la enfermedad en el último seguimiento.

Estudios posteriores se han centrado en mejorar el régimen de tratamiento mediante el aumento de la dosis de RT, añadiendo RT intraoperatoria (RIO), y optimizando el régimen de quimioterapia. Estos nuevos enfoques parecen ser tolerables, con bajas tasas de toxicidad pero su eficacia continua siendo incierta^{31,53,54,57,81}.

Una serie publicada con 53 pacientes con cáncer pancreático potencialmente resecable recibieron RT preoperatoria (50,4 Gy), concomitante con 5-FU en infusión (1000 mg/m²/día los días 2 a 5 y 29 a 32) más mitomicina (10 mg/m² el día 2), seguida a continuación de cirugía³¹. La resección completa fue posible en sólo 24 de los 41 pacientes que fueron tratados. La supervivencia media para todo el grupo y para los 24 pacientes resecados fue de 10 y 16 meses, respectivamente. Entre las razones valoradas para interpretar estos resultados decepcionantes fue que muchos pacientes sometidos a resección tenían enfermedad avanzada: citología peritoneal positiva,

márgenes quirúrgicos cercanos, ganglios positivos y necesidad de resección de la vena mesentérica superior.

Un enfoque diferente fue diseñado por los investigadores del MD Anderson Cancer Center mediante la combinación de radioquimioterapia preoperatoria seguida de resección más RIO⁵³. La RT externa preoperatoria se administró a 39 pacientes, convencional (50,4 Gy en fracciones de 1,8 Gy) o con fraccionamiento rápido (30 Gy en fracciones de 3,0 Gy) simultáneamente con la quimioterapia, seguido de RIO en el acto quirúrgico. El control local se alcanzó en el 79 %, un 19% de los pacientes seguían vivos a los cuatro años, y la mediana de supervivencia fue de 19 meses. Sin embargo, este régimen se asoció con efectos tóxicos gastrointestinales que requirieron hospitalización en un tercio de los pacientes. Estos mismos investigadores modificaron el régimen de tratamiento para disminuir la toxicidad gastrointestinal, y otros 35 pacientes fueron estudiados. La RT preoperatoria fue de 30 Gy a 3 Gy/fx/día concomitante con 5-FU en infusión (300 mg/m²/día, cinco días por semana) seguido por la resección más RIO (10 a 15 Gy). De los 27 pacientes que se sometieron a cirugía, 20 fueron resecados por completo, se observó recurrencia loco-regional en sólo 2 de los 20 con resección completa. La mediana de supervivencia para los 20 pacientes resecados fue de 25 meses, 23% seguían vivos a tres años¹⁶⁵.

Un estudio francés con 61 pacientes, evaluó la adición de cisplatino y 5-FU a la RT preoperatoria, reportando una respuesta patológica importante en nueve pacientes (tres de ellos completa)⁵⁷. La mediana de supervivencia para 40 pacientes resecados con éxito fue de 11,7 meses.

En otro estudio, 86 pacientes con enfermedad potencialmente resecable recibieron siete dosis semanales de gemcitabina (400 mg/m^2) más RT concomitante (30 Gy en diez fracciones durante dos semanas)¹⁶⁰. La hospitalización fue requerida por casi la mitad de los pacientes durante el tratamiento preoperatorio. En el postoperatorio, se vio un 9% de complicaciones mayores. La mediana de supervivencia para todos los pacientes fue de 22,7 meses, aunque entre los que se sometieron a pancreatoduodenectomía alcanzó 34 meses y 7,1 meses para los no resecados. La supervivencia a 5 años entre los pacientes sometidos a resección fue de 36%. Se ha evaluado la gemcitabina preoperatoria con la RT concomitante, modificando el campo RT para minimizar la toxicidad relacionada con el tratamiento⁵⁹.

En un estudio multi-institucional⁵⁸, 20 pacientes con cáncer pancreático potencialmente resecable recibieron dos ciclos de 21 días de gemcitabina 1000 mg/m^2 en los días 1 y 8, administrando uno antes y otro ciclo después de administrar radioquimioterapia (RT 36 Gy en 15 fracciones durante 19 días coincidiendo con gemcitabina 1000 mg/m^2 en los días 1,8, y 15). Los campos de RT se ajustaban al GTV (gross tumor volume) con 1 cm de margen y no se indicó irradiación ganglionar electiva. Diecinueve pacientes completaron el tratamiento sin interrupción, y hubo uno con toxicidad gastrointestinal RTOG grado 3. Diecisiete pacientes fueron sometidos a resección, en 16 esta fue completa, y hubo una respuesta patológica completa. Con una mediana de seguimiento de 18 meses, la mediana de supervivencia fue de 26 meses y la supervivencia a 2 años del 61%, respectivamente.

Todos estos resultados sugieren que en algunos casos en los cuales la resecabilidad es borderline por afectación vascular, la radio-quimioterapia preoperatoria es factible y puede contribuir a una resección completa y a una supervivencia a largo plazo, sin que influya negativamente en la morbilidad o la mortalidad perioperatoria.

Ningún estudio randomizado ha demostrado que mejore la resecabilidad o la supervivencia en comparación con los pacientes tratados con cirugía solamente, es debatible si este enfoque ofrece beneficios en comparación con el tratamiento adyuvante, salvo los ejemplos citados de pequeños estudios no randomizados de centros expertos. Pacientes con tumores resecables al diagnóstico no deberían ser tratados con quimioradioterapia preoperatoria fuera de un estudio clínico o experiencia institucional

En nuestro estudio hemos encontrado que la tasa de cirugías R0 tras el tratamiento neoadyuvante fue del 55%. Este valor es inferior al reportado en la literatura, en la que se mencionan tasas de resecciones completas R0 de hasta 85%¹³⁹. Además hemos encontrado que la tasa de respuesta completa tras el estudio de anatomía patológica de la pieza quirúrgica en los pacientes con tratamiento neoadyuvante fue del 4%, valor que coincide con el reportado por un reciente meta-análisis del 2011 en el que se informan tasas de respuesta completa del 4%¹³⁹. El protocolo de neoadyuvancia empleado en los pacientes de nuestro estudio ha sido en su mayoría homogéneo; el esquema de radioterapia preoperatoria se administró a dosis de 45 Gy y la quimioterapia concomitante estuvo basada en Tegafur, excepto en tres pacientes, en quienes estuvo diseñada a base de gemcitabina. Hubo migración de estadio en el 71% de los pacientes, de los cuales en el 53% hubo una migración a un estadio inferior tras el estudio de

anatomía patológica de la pieza; siendo en el 23.5% una respuesta completa.

Finalmente en referencia a la neoadyuvancia, recientemente se ha publicado un metaanálisis en el que tras revisar 536 pacientes de 14 estudios con tratamiento preoperatorio encuentra una tasa de recidiva local del 14.5%, una tasa de recidiva sistémica del 44.6% y una supervivencia media de 23 meses; concluyendo en que el grupo de pacientes en el que hubo mayor beneficio con la neoadyuvancia fueron los que tuvieron una enfermedad localmente avanzada¹³⁹.

3. ADYUVANCIA.

El tratamiento adyuvante para el cáncer de páncreas ha sido largamente estudiado con el afán de buscar cambiar los malos resultados de supervivencia. La primera línea de quimioterapia en la actualidad es la gemcitabina pero progresivamente se vienen estudiando otros agentes quimioterápicos y biológicos así como el beneficio de la quimiorradiación. Desde los primeros trabajos basados en quimioterapia con 5-FU hace casi tres décadas se observó cierto beneficio con su utilización.

La administración de quimiorradiación con 5-FU versus la administración de radioterapia exclusiva en el tratamiento del cáncer de páncreas localmente avanzado irresecable continúa siendo objeto de debate. Múltiples estudios han explorado la combinación de 5-FU y RT externa en otros tumores del tracto gastro-intestinal. Mientras la mayoría han comparado quimiorradiación respecto a RT sola, pocas

veces el brazo control han sido los cuidados paliativos o quimioterapia sola.

Los resultados acerca de la utilización de adyuvancia son dispares. El estudio clásico de 1987, Gastrointestinal Tumor Study Group, criticado por su muestra de 43 pacientes, dosis baja e inicio tardío de la radioterapia, mostró beneficio en la supervivencia con la administración de quimioradioterapia con 40Gy asociado 5-FU^{32,143}. Este y otro trabajo, el ECOG, son dos estudios randomizados que compararon directamente RT externa con/sin quimioterapia 5-FU, comunicando resultados contradictorios: el ensayo del Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) randomizó 106 pacientes con adenocarcinoma localmente avanzado para recibir RT externa sola (60 Gy) versus RT externa (tanto 40 o 60 Gy) concomitante a 5-FU en bolus. El reclutamiento del brazo de RT sola fue suspendido cuando un análisis interino demostró claramente la superioridad en mediana del tiempo hasta la progresión y en supervivencia global en los dos grupos de tratamiento combinado. La supervivencia a 1 año fue del 11% para RT sola, que se comparada desfavorablemente con 38 y 36% para 40 Gy y 60 Gy más 5-FU, respectivamente. Después de un reclutamiento adicional de 88 pacientes en los brazos de tratamiento combinado, hubo una tendencia hacia una mejor supervivencia con 60 Gy más 5-FU, pero la diferencia en el tiempo hasta la progresión y la supervivencia global no fue estadísticamente significativa cuando se comparo con el brazo de 40 Gy más 5-FU. Basados en la amplia experiencia de otros tumores gastrointestinales (tales como el de recto), el 5-FU en infusión continua más que en bolo ha llegado a ser la forma mas comúnmente utilizada de radiosensibilización. Posteriormente el 5-FU en infusión continua fue usado en un ensayo del ECOG que randomizó 114 pacientes a radioterapia sola (59,4 Gy) o

Radioterapia con 5-FU concomitante (1000 mg/m² día, los días 2 a 5 y 28 a 31) más Mitomicina (10 mg/m² el día 2). En contraste con el ensayo GITSG, la adición de quimioterapia a la radioterapia aumentó la toxicidad sin proporcionar ningún beneficio en términos de tasa de respuestas (9 versus 6 %), mediana de supervivencia libre de enfermedad (5 versus 5,1 meses) o supervivencia global (7,1 versus 8,4 meses, respectivamente). El método de administración del 5-FU (dosis altas intermitentes, a diferencia de la infusión continua a dosis bajas tales como 200 mg/m² durante la radioterapia externa) así como la inclusión de Mitomicina C puede haber contribuido a los resultados relativamente modestos en el brazo experimental. Un análisis conjunto de estos dos últimos ensayos concluye que la supervivencia con quimioradioterapia fue significativamente mejor en relación a la radioterapia sola (HR 0.69, 95% CI 0.51 a 0.94).

El ensayo EORTC 40891 compara observación frente a radioterapia en split course 40 Gy concurrente con 5-FU en infusión (25 mg/kg/día)³⁷. La supervivencia a los 2 años entre el grupo que recibió tratamiento adyuvante y para el grupo control fue de 51% versus 41%, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Estos resultados fueron actualizados con una mediana de seguimiento de 11 años sin mostrar un beneficio en la rama adyuvante. Cuando sólo se valoran exclusivamente los pacientes con cáncer de la cabeza de páncreas, la supervivencia a 2 años fue del 37% frente a 23%, a favor del grupo que recibió adyuvancia. Este estudio ha sido insistentemente criticado debido a que no se estratificó la inclusión de pacientes con márgenes positivos después de la resección, se incluyó pacientes con ampulomas, la falta de quimioterapia de mantenimiento, la utilización de radioterapia en forma de split-course (que potencialmente permite para la repoblación

del tumor entre las dos partes del tratamiento) con una dosis total que no era óptima y la falta de control de calidad del tratamiento de RT, además de la forma no adecuada de dosificar el 5-FU. Por otra parte, el 20 % de los pacientes randomizados a recibir tratamiento no fueron tratados. Pese a todas estas críticas, los resultados de este estudio están en la línea de lo observado en el estudio GITSG.

De igual forma el Radiation therapy oncology group 97-04 mostró beneficio al añadir gemcitabina a la infusión de 5-FU combinado con radioterapia (aunque con el coste de toxicidad hematológica considerable)³³. A diferencia de los resultados del European Study Group for Pancreatic Cancer-1 trial (ESPAC-1); que encuentra beneficio del tratamiento postoperatorio con quimioterapia y un efecto deletéreo de la quimiorradiación. El ESPAC-1 también ha sido muy criticado por su diseño confuso, sesgos de selección así como radioterapia subóptima³⁸, además la interpretación de los resultados es complicada pues un diseño de 2 x 2 es válido sólo si no existe interacción entre los brazos del tratamiento y dado que el 5-FU es un agente con radiosensibilidad conocida existe interacción entre los brazos del tratamiento que puede invalidar algunas de las conclusiones.

La experiencia de la utilización de adyuvancia en el adenocarcinoma de páncreas demuestra que la supervivencia media ronda 20 – 24 meses. Los trabajos de mayor potencia y más recientes como el CONKO-001³⁹ que comparó la adyuvancia con gemcitabina con la observación encontró mayor supervivencia libre de enfermedad en el primer grupo. Posteriormente Ueno⁴² comparó gemcitabina con observación encontrando mejor supervivencia libre de enfermedad en el primer grupo sin diferencias en la supervivencia media. El EORTC⁴⁹ fase 2 que comparó gemcitabina con gemcitabina + radioterapia

demostró mejor control local de forma significativa en el segundo grupo. De esta manera, la quimiorradiación permanece como el tratamiento de elección en el cáncer de páncreas resecado en los centros de Norteamérica y la quimioterapia sólo lo es en Europa. Existen otros estudios institucionales que también reportan beneficio de la quimiorradiación al tratamiento del cáncer de páncreas resecado. Así el estudio de colaboración del Johns Hopkins y la Clínica Mayo demuestra que la quimiorradiación (5-FU mas radioterapia con 50.4 Gy) es mejor que la observación en 1,092 pacientes¹⁴⁴. Sin embargo se ha observado que la tendencia en Norteamérica es la utilización de solo quimioterapia en la última década¹⁴².

El beneficio de la quimiorradioterapia comparada con la radioterapia sola fue posteriormente avalada por análisis de agrupamiento de datos series retrospectivas (Medicare/SEER) de 1700 pacientes con enfermedad localmente avanzada. Este tipo de revisión tiene el valor que muestra la práctica diaria en la comunidad y no la de centros altamente especializados, por lo que sus resultados se observan con interés. Cuarenta y cuatro por ciento de los pacientes recibieron alguna forma de tratamiento, y la duración de la media de supervivencia ajustada para los pacientes con quimiorradioterapia, radioterapia sola, quimioterapia sola, y no tratamiento fueron 47, 29, 27, y 15 semanas, respectivamente.

Aunque no derivados de un ensayo randomizado, estos datos avalan el criterio que la quimiorradioterapia proporciona beneficio sobre otra modalidad de tratamiento aislada; y además que el tratamiento es mejor que cuidados paliativos solamente. Los autores realizan un análisis estadístico sofisticado usando escalas, para categorizar y el impacto del sesgo de selección. Sin embargo, la

posibilidad que pacientes que son considerados buenos candidatos para quimioradioterapia pueden sobrevivir más tiempo debido a otros factores no mensurables, solamente pueden ser excluidos en un ensayo randomizado.

El beneficio en la supervivencia observado en el uso de radioquimioterapia adyuvante del ensayo del GITSG, la tendencia hacia una mejora de la supervivencia observada con quimioradioterapia en el ensayo de la EORTC y en los defectos de diseño del ensayo ESPAC-1 así como la dificultad de extraer conclusiones hacen que la opción quimiorradiación adyuvante en pacientes con alto riesgo de recidiva local sea real, si bien se requiere de un estudio prospectivo randomizado, esto será difícil de realizar ya que en este momento a falta de datos convincentes existen opiniones extremas. Fuera de un ensayo clínico, las guías del NCCN sugieren el uso radioquimioterapia concomitante con 5-FU más gemcitabina o quimioterapia sola (5-FU o gemcitabina). Los resultados del ensayo RTOG 9704 junto con los resultados del ensayo CONKO-001 Y ESPAC-3 apoyan el uso de gemcitabina adyuvante a radioquimioterapia, especialmente en los pacientes con tumores de cabeza del páncreas.

La adición de Cetuximab a la adyuvancia con gemcitabina se ha estudiado en un trabajo multicéntrico fase II, concluye que no mejora la supervivencia libre de enfermedad en comparación a la gemcitabina sola¹⁴⁵.

Se están estudiando algunos marcadores de pronóstico tras el tratamiento adyuvante, así se están tratando de validar algunos de ellos como el S100A2, hENT1, dCK y el RRM1 para predecir la respuesta a la quimioterapia^{146,147}.

En nuestro estudio se administró tratamiento adyuvante con quimioterapia al 39% de pacientes, principalmente basada en gemcitabina. Al grupo con RIO en el 83.8% y al grupo sin RIO en el 16.2%. La radioterapia adyuvante se administró al 40% de pacientes, al 10.2% en el grupo con RIO y 29.6% en el grupo sin RIO. No hubo diferencias en cuanto a la administración de adyuvancia en los grupos con y sin RIO.

Llama la atención que se administró tratamiento adyuvante en sólo el 39-40% de los pacientes y mas aún que tratamos de tumores localmente avanzados en los que la indicación es mas precisa, esto puede tener una explicación multifactorial. Podría estar en relación a la edad (edad media de la serie 65 años aproximadamente), complicaciones postoperatorias que hayan retrasado o impedido su inicio o al rechazo de los pacientes. Esta descrito que en el 25-30% de pacientes debido a una prolongada recuperación tras la intervención o a sus complicaciones se retrasa la administración de tratamiento postoperatorio^{28,80}.

Tras el análisis de nuestro estudio, los resultados son similares a los descritos por los autores expertos en la literatura; así en el grupo con RIO la mediana de la supervivencia es de 20 meses y la mediana de supervivencia libre de enfermedad de 13 meses. Además la supervivencia global a 5 años fue del 16.5% en el grupo No RIO, mientras que en el ggrupo RIO fue del 24.8% sin lograr una diferencia significativa ($p=0.384$) aunque si una ligera tendencia a la mejor supervivencia en este último grupo.

4. RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA.

En referencia al tratamiento local, la tasa de recidiva local persiste en valores altos desde hace muchos años sin que hayan tenido mayor efecto los avances del tratamiento locoregional. Una técnica para el control local de la enfermedad, que no es nueva, es la aplicación de la RIO. La primera descripción de su uso clínico fue hecha hace mas de cien años en Barcelona para el tratamiento de una neoplasia ginecológica¹¹⁴. Su uso se ha extendido en mayor o menor grado a una variedad de patologías oncológicas pero hasta la actualidad no ha dejado de tener una indicación experimental, mas aún en el caso del cáncer de páncreas. El fundamento teórico de su mecanismo de acción es la esterilización del campo operatorio eliminando las células tumorales residuales tras la resección quirúrgica¹³.

La RIO constituye un tratamiento locoregional, y por lo tanto su eficacia se evalúa en términos de tasas de recidiva local. No obstante para trasladar el beneficio del control local hacia el beneficio de la supervivencia es necesario optimizar el tratamiento sistémico.

Inicialmente las primeras publicaciones acerca de la RIO se dieron en las décadas de los años 1970 y 1980 para los casos de cáncer de páncreas irresecable, la cual en combinación con radioterapia externa conseguían mejoras del control local con significativo alivio del dolor y tasas de supervivencia media entre 8 -12 meses.

En la siguiente tabla se resume toda la literatura disponible hasta la actualidad del cáncer de páncreas localmente avanzado irresecable tratado con RIO.

Autor	Año	Nº	Dosis RIO Gy	Nº Rt externa	Qt	Supervivencia media	% alivio de dolor
Abe¹⁷⁴	1981	108	15-40	18	47	NA	80
Wood¹⁷⁵	1982	12	15-18	11	6	15	NA
Shipley¹⁶⁹	1984	29	15-20	27	20	16.5	75
Tepper¹⁷⁶	1987	41	15-20	41	41	12	NA
Tuckson¹⁷⁷	1988	35	15-30	14	2	8.5	57
Roldan¹⁷⁸	1988	37	20	37	24	13.4	NA
Manabe¹⁷⁹	1988	5	30-36	8	0	11.3	100
Nshimura¹⁸⁰	1988	72	10-40	37	0	8.8	76
Willich¹⁸¹	1989	30	15-20	11	8	8	80
Cromack¹⁸²	1989	29	25	25	25	NA	NA
Gilly¹⁸³	1990	14	12-25	9	0	8.9	89
Abe¹⁸⁴	1991	69	25-40	20	0	12	80
Calvo¹⁸⁵	1991	25	15-20	25	0	10	NA
Dobelbower¹⁸⁶	1991	27	20-30	19	NA	NA	NA
Kojima¹⁸⁷	1991	9	25-30	7	9	8	80
Garton¹⁸⁸	1993	27	20	27	25	15	NA
Kasperk¹⁸⁹	1995	14	10-20	0	0	3	NA
Fossati²⁰	1995	21	20-30	NA	21	8	85
Mohiuddin¹⁹⁰	1995	49	10-20	49	49	16	NA
Shibamoto¹⁹¹	1996	29	30-33	29	0	8.5	NA
Furuse¹⁹²	2003	30	25	28	28	7.8	NA
Okamoto¹⁹³	2004	65	15-30	65	11	10.9	51
Ihse¹⁹⁴	2004	37	20	29	29	7	11
Ma¹⁹⁵	2004	33	15-25	23	23	10.7-12.2	89
O'Connor¹⁹⁶	2005	24	12-20	18	NA	11	NA
Ogawa¹⁶	2011	144	12-35	113	114	10.5	80

Tabla 21. Series publicadas de RIO en cáncer de páncreas irresecable.

La combinación de RIO mas radioterapia externa en el cáncer de páncreas localmente avanzado irresecable tuvo resultados significativos en cuanto a control local en las series americanas del Massachusetts General Hospital, la Mayo Clinic y el Thomas Jefferson University Hospitals; resultados que no han podido extrapolarse a mejor supervivencia media a dos años. La experiencia del Thomas Jefferson University Hospitals en 1995 con 49 pacientes con cáncer de páncreas irresecable tras administrar RIO, quimioterapia (5-FU+ Leucovorin) y radioterapia externa reportó una supervivencia media de 16 meses y del 22% a 2 años. Estas cifras son similares a las publicadas por el Massachusetts General Hospital que en el año 2005 reportó los resultados a largo plazo en 150 pacientes con cáncer de páncreas irresecable con una supervivencia media y a 2 años de 13 meses y 15% respectivamente¹⁶⁸.

Existe una variedad de estudios de hace una o dos décadas que han analizado el uso clínico de la RIO para el control local del cáncer de páncreas resecable con resultados dispares, los trabajos de Zerbi¹⁸, Fossati²⁰ y Alfieri²¹ concluyen en una significativa menor tasa de recidiva local tras su utilización, pero no consiguen demostrar mejoría significativa en la supervivencia. En el año 2000, Kokubo¹³ publica una serie con 138 pacientes en la que no encuentra mejoría de la supervivencia tras la aplicación de RIO mas radioterapia externa en pacientes con márgenes quirúrgicos negativos (en los pacientes con márgenes positivos encuentra una diferencia significativa "límite" $p < 0.10$). Una década antes, Ozaki²⁴ del Centro Nacional de Cáncer en Tokio con una serie corta de 16 pacientes concluye que únicamente la cirugía radical en el tratamiento del cáncer de páncreas resecable es insuficiente y se requiere una terapia multimodal además de la cirugía radical para mejorar la supervivencia. Más reciente es el trabajo de

Ogawa¹⁵, en 2010 publicó una serie retrospectiva de 210 pacientes con cáncer de páncreas resecado con cirugías R0 y R1, tras lo que encontró un significativo mejor control local de la enfermedad en los pacientes a quienes administró RIO y además una significativa mayor supervivencia en los pacientes tratados con RIO mas quimioterapia. Un año después el mismo autor¹⁶ publicó otra serie retrospectiva de 144 pacientes esta vez con tumores irresecables estudiando el tratamiento con RIO, con o sin radioterapia externa y con o sin quimioterapia tras lo cual concluye que la RIO mas radioterapia externa mejoran el control local de la enfermedad irresecable, además al añadir quimioterapia a la RIO hubo una mejor supervivencia. Otra experiencia que fue publicada en 2008 por Messick¹⁴, analizó 27 pacientes sin RIO y 22 pacientes a quienes administró RIO sin encontrar diferencias en cuanto a recidiva ni supervivencia. Hace poco, en 2010 el trabajo de Bachireddy²³ concluye en que la RIO para pacientes seleccionados parece mejorar el control local de la enfermedad. Una revisión sistematica de 14 trabajos publicada en 2008 por Ruano concluye que la administración de RIO podría aumentar levemente (en uno o dos meses como máximo) la supervivencia en pacientes con tumores localizados y que no hay evidencia de que sea mas efectiva sobre otros tratamientos para tumores localmente avanzados o metastásicos²². El análisis publicado por Valentini⁷ en 2009, con la experiencia Europea de la ISORT, estudió el beneficio de la RIO en el tratamiento multidisciplinario del cáncer de páncreas en 270 pacientes de cinco centros, tras el análisis de sus resultados encontró que la radioterapia externa potencia el efecto de la RIO de forma significativa en cuanto al control local y supervivencia global, siendo esta última del 18% a los 5 años. Además en su trabajo reconoce como factores adversos para el control local los estadios patológicos T3 y T4, cirugía R2 y la presencia de adenopatías metastásicas. En nuestro estudio hemos encontrado que los resultados

de recidiva local y supervivencia global son similares a los publicados por Valentini (el mayor estudio de RIO en el tratamiento de cáncer de páncreas publicado hasta la actualidad); así tras analizar la recidiva local estratificada de acuerdo a la administración de radioterapia y RIO hemos observado que el grupo con radioterapia + RIO tuvo una menor recidiva local estadísticamente significativa en comparación a los demás grupos que recibieron radioterapia sola o que no la recibieron. De la misma forma encontramos una clara tendencia, aunque no significativa ($p=0.075$) hacia la mejor supervivencia global en el mismo grupo que recibió radioterapia + RIO. Aunque en el análisis bivariable y multivariable la radioterapia neoadyuvante ni la radioterapia adyuvante tuvieron un efecto significativo sobre la recidiva local tras la administración o no de RIO, la radioterapia podría incrementar o potenciar la acción de la RIO en este tipo de pacientes.

Una revisión del 2011 publicada por Zygiogianni¹³⁸ no encuentra diferencias a favor de la RIO sobre otros tratamientos para el cáncer de páncreas. Un estudio institucional mas reciente publicado por Jingu en Japon, analiza su experiencia de 30 años en la aplicación de RIO concluyendo que se logra un excelente control local con escasa toxicidad tardía, además en combinación con quimioterapia tiene beneficio en la supervivencia¹⁶⁴.

La siguiente tabla resume las mayores series publicadas sobre la aplicación de RIO al cáncer de páncreas resecable.

Autor	Año	Nº	Dosis RIO Gy	Nº Rt ext	Qt	Supervivencia media (meses)	Recidiva local
Manabe ¹⁷⁹	1988	4	25-30	4	0	9.5	2/4
Nishimura ¹⁸⁰	1988	11	10-40	11	0	5	NA
Cromack ¹⁸²	1989	10	20	0	0	NA	NA
Gilly ¹⁸³	1990	8	12-25	0	0	12.6	NA
Ozaki ²⁴	1991	19	30	0	MitomycinC	28%(5 años)	NA
Dobelwober ¹⁸⁶	1991	11	12-15	7	5-FU	10.5	NA
Gotoh ¹⁹⁷	1992	17	30	0	0	NA	NA
Johnstone ¹⁹⁸	1993	7	20	0	0	NA	NA
Zerbi ¹⁸	1994	43	12-20	0	5-FU+adria	NA	10/37
Fossati ²⁰	1995	33	12-20	9	5-FU	19	7/33
Staley ⁵³	1996	39	10-20	39	5-FU	19	4/38
Farrell ¹⁹⁹	1997	14	12-15	14	5-FU	16	NA
Coquard ²⁰⁰	1997	25	12-25	20	5-FU	15	9/25
Hiraoka ²⁰¹	1999	37	30	0	0	16	2/37
Kokubo ¹³	2000	138	25	23	intraarterial	17	NA
Alfieri ²¹	2001	21	10	21	0	14.3	11.5%
Reni ²⁰²	2001	127	10-25	46	Varios	15.5	50/112
Okamoto ¹⁹³	2004	68	15-25	68	5-FU	14.6	6/68
Ihse ¹⁹⁴	2004	18	20	10	5-FU	9	33%
O'Connor ¹⁹⁶	2005	44	12-20	22	5-FU	16.3	NA
Messick ¹⁴	2008	22	10-12	13	Varios	13	3/18
Valentini ⁷	2009	247	7-25	169	32	19	NA
Ogawa ¹⁵	2010	210	20-30	63	Varios	19.1	31/210
Bachiredy ²³	2010	23	6-15	11	5-FU, Gemc	10%a5años	60%a5años
Jingu ¹⁶⁴	2012	192	20-30	55	5-FU,Gemc	16	35/192

Tabla 22. Series publicadas de RIO en cáncer de páncreas resecable.

Los resultados de nuestro estudio muestran un mejor control local de la enfermedad en el grupo con RIO con diferencia significativa ($p < 0.01$) comparado con el grupo sin RIO. No hubo ninguna recidiva local de la enfermedad en el grupo tratado con RIO (control local del 100% en el grupo sometido a RIO), mientras que en el grupo tratado sin RIO la tasa de recidiva local a 1 y 3 años fue de 37% y 63% respectivamente. Tras analizar el patrón de recidiva, mientras que no hubieron recidivas exclusivamente locales en el grupo RIO, en el grupo No RIO fue del 15.8%; la recidiva sistémica en el grupo RIO fue mayor que en el grupo No RIO (60% vs 53.7%) posiblemente debido a que en los pacientes del grupo No RIO hubo una mortalidad prematura por la recidiva local sin presentar recidiva sistémica.

En cuanto a la recidiva sistémica, la recidiva global (local y sistémica) y la supervivencia no hubieron diferencias significativas aunque si hay una tendencia hacia la mayor supervivencia a favor del grupo con RIO.

Es necesario tener en cuenta que en el grupo con RIO se administró tratamiento neoadyuvante al 60% de los pacientes y que en el 15.4% de ellos hubo una regresión tumoral completa tras el estudio anatómico patológico.

Un tema de importancia crítica del papel de la RIO en el tratamiento del cáncer de páncreas es la definición de la enfermedad localmente avanzada, siendo la definición publicada por la NCCN⁶ la más empleada. Lo mismo ocurre con el concepto de enfermedad resecable límite⁶. En nuestro trabajo el estudio de anatomía patológica demostró que el 91.2% de los pacientes tuvieron una enfermedad localmente avanzada y el 43% de casos fue un estadio IIB. Es importante resaltar que la frecuencia de cáncer de páncreas precóz y

en estadíos tempranos tras el estudio anatómico patológico fue porcentualmente mayor en el grupo con RIO, lo que posiblemente sea debido a la migración de estadío a causa del efecto de la neoadyuvancia recibida en este grupo de pacientes.

Sin embargo, son escasos los beneficios en cuanto a supervivencia si sólo se realizan esfuerzos para optimizar el control local de la enfermedad dado que este cáncer es un proceso sistémico aún si solo existe evidencia de enfermedad local o regional. Por ello el tratamiento sistémico es necesario en los pacientes con tumores resecables del páncreas. Actualmente no está definido el manejo óptimo de estos pacientes en cuanto a la secuencia del tratamiento, hay diversidad de estudios que propugnan el tratamiento preoperatorio y otros el postoperatorio.

La mediana de supervivencia en los pacientes tratados con y sin RIO fue de 20 y 13 meses respectivamente ($p=0.384$), que aunque no alcanza diferencia significativa existe un beneficio de siete meses en cuanto a supervivencia para los pacientes con RIO lo que refleja un mejor control local de la enfermedad; sin embargo finalmente la supervivencia global no cambia.

Hemos encontrado diferencia significativa en cuanto al número de adenopatías positivas tras la resección quirúrgica ($p=0.036$) a favor del grupo no RIO, posiblemente debido a los efectos de la neoadyuvancia administrada en el grupo RIO en su mayoría, lo cual contrasta con la ausencia de diferencia significativa encontrada respecto al número total de adenopatías resecadas junto a la pieza quirúrgica. Otra diferencia encontrada a favor del grupo no RIO fue el tamaño tumoral que también podrían explicarse por la administración de neoadyuvancia en este grupo de pacientes.

Como se ha detallado anteriormente, la administración de RIO disminuye la recidiva local de la enfermedad de forma estadísticamente significativa; es necesario resaltar que tras el análisis por grupos, se mantuvo esta diferencia en los pacientes tanto con metástasis ganglionares positivas así como en los pacientes intervenidos con una resección R1 y R2. La importancia de ello radica en que las elevadas tasas de recidiva local tras una intervención radical con márgenes microscópicos negativos (R0) y aún sin metástasis ganglionares (N negativo) está relacionado a algún factor no determinado, y que tras la administración de RIO luego de una intervención radical dejan de tener importancia, logrando un control local efectivo de la enfermedad indistintamente de la presencia de estos factores.

El esquema de neoadyuvancia y tratamiento postoperatorio administrado fue completado en un porcentaje cercano al 95% de los pacientes. No disponemos de datos verificables sobre la toxicidad de la quimioterapia ni de la radioterapia externa en la cohorte de pacientes del estudio. El efecto de la radioterapia externa y quimioterapia preoperatorias prácticamente no produjeron ninguna consecuencia adversa valorable al momento de la resección quirúrgica, la distorsión de los planos anatómicos de disección fue mínima o no existió, si percibimos un leve edema de los tejidos retroperitoneales y fibrosis leve o moderada; lo que en un paciente obligó a practicar una colectomía parcial debido a colitis rágida durante el mismo procedimiento quirúrgico. No obstante, la toxicidad de la RIO fue mínima y no modificó el curso clínico de los pacientes sometidos a este tratamiento; al revisar los resultados sobre morbilidad agrupados de acuerdo a la clasificación de Clavien¹⁷⁰ hubo una morbilidad del 42.3% en el grupo con RIO en comparación al 56.8% en el grupo sin RIO con diferencia

significativa ($p=0.036$). Este argumento ya lo demostramos en una comunicación de la experiencia de nuestro grupo en RIO¹⁶⁶. La buena tolerancia de la RIO esta descrita en la literatura, como en el análisis europeo de Valentini en el que la toxicidad aguda al tratamiento con RIO fue mínima⁷. Posterior a la clasificación de Clavien se ha publicado otro sistema de complicaciones para la cirugía pancreática por el ISGPS^{171,172,173}, que aunque es menos conocida contiene definiciones mas específicas.

5. RADIANCE®.

El Radiance® es un modelo de navegación, simulación y planificación preoperatoria en tres dimensiones para la resección y radioterapia intraoperatoria de los tumores sólidos.

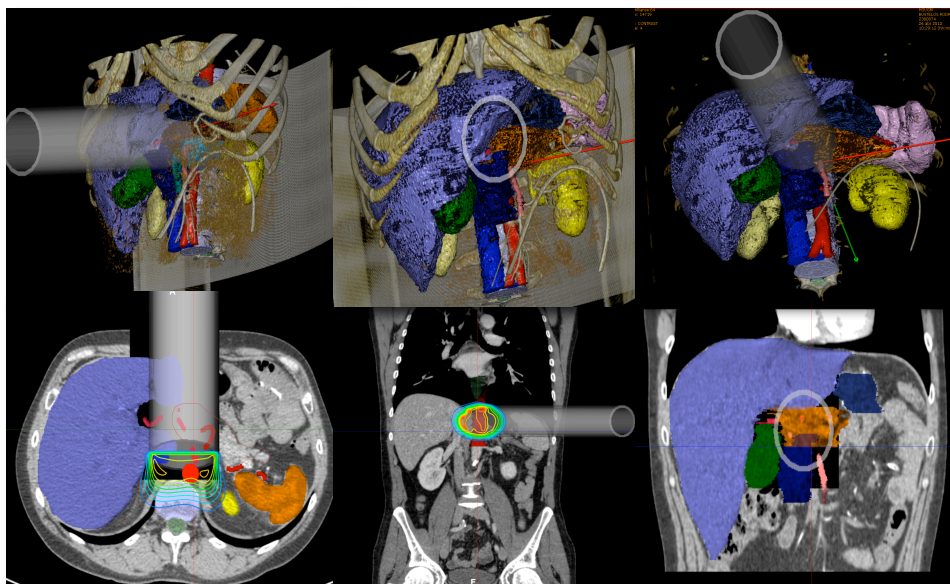


Figura 61. Aplicación en el lecho quirúrgico en la resección de un cáncer de cabeza de páncreas.

Su aplicación tiene el objetivo de mejorar la seguridad de la RIO así como de optimizar la irradiación que recibe el área objetivo, por lo general el lecho tumoral, con respecto a la dosis que reciben las zonas de riesgo.

Este software aún esta en periodo de validación que requiere completar una curva de aprendizaje. Su fundamento esta basado en la simulación de condiciones del tratamiento, la cual se realiza en tres fases:

- Fase preoperatoria.

En esta primera fase se estudian las condiciones quirúrgicas del tumor a resear, se planifica el posicionamiento del aplicador y se calcula la dosis.

- Fase intraoperatoria.

Se realiza la verificación y el registro de la posición del aplicador. Tiene en cuenta las restricciones anatómicas, quirúrgicas (incisión, separadores, etc.) y externas (anestesia, mesa de quirófano, posición del paciente, etc.).

- Fase postoperatoria.

La dosis real aplicada se incluye en el informe final.

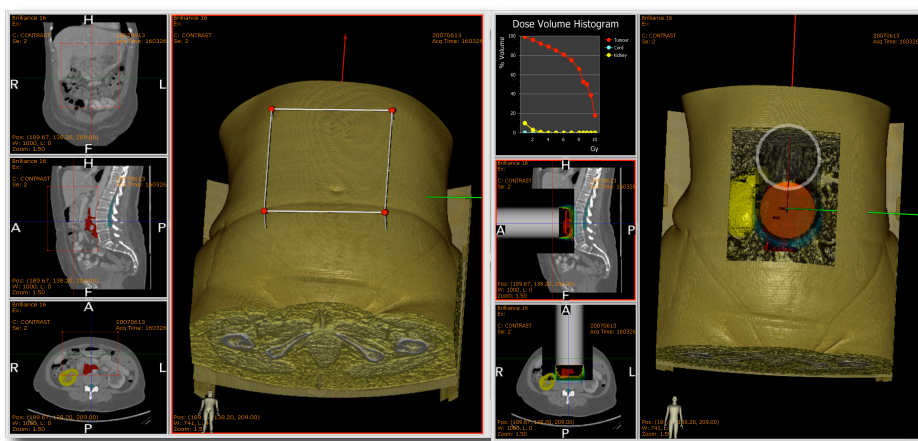


Figura 62. Posicionamiento del aplicador.

6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Nuestro estudio tiene las limitaciones de una investigación observacional, retrospectiva y descriptiva.

VIII. CONCLUSIONES.

1. En el cáncer de páncreas localmente avanzado la radioterapia intraoperatoria promueve un control local significativamente superior después de resección quirúrgica.
2. El efecto favorable sobre el control local es máximo si se asocia radioterapia externa a la sobreimpresión de radioterapia Intraoperatoria y significativamente superior al uso de cirugía exclusiva o complementada mediante radioterapia externa adyuvante.
3. La radioterapia intraoperatoria asociada a radioterapia externa compensa algunos factores de riesgo para el desarrollo de recidiva local como el residuo microscópico, la afectación perineural y la presencia de ganglios metastásicos en el espécimen quirúrgico.
4. Existe una tendencia a beneficio en supervivencia global en el cáncer de páncreas localmente avanzado resecado si se complementa con radioterapia intraoperatoria.
5. La mediana de supervivencia en el cáncer de páncreas localmente avanzado aumenta con el tratamiento combinado que incluye un componente de radioterapia intraoperatoria como consecuencia de la promoción del control local de la enfermedad, aunque no alcanza una diferencia significativa.
6. La supervivencia libre de enfermedad fue superior en el grupo tratado con radioterapia intraoperatoria en relación al grupo quirúrgico exclusivo o con radioterapia adyuvante.

IX. BIBLIOGRAFÍA.

1. Zinner M, Ashley S. Maingot. Operaciones Abdominales. 11ª edición. Mc Graw Hill 2007;41:1031.
2. Shi C, Hruban R, Klein A. Familial pancreatic cancer. Arch Pathol Lab Med 2009;133:365.
3. Hidalgo M. Pancreatic Cancer. Review Article. N Engl J Med 2010;362:1605-17.
4. Souba W, Fink M, Jurkovich G et al. ACS Surgery. Principles and Practice. 6th Edition. Web MD 2007;51:577.
5. Edge, Byrd, Compton et al. AJCC Cancer Staging Manual. 7th Edition. Springer 2010.
6. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma. NCCN.org. Version 2.2011
7. Valentini V, Calvo F, Reni M, Krempien R, Sedlmayer F, Buchler M, Di Carlo V, Doglietto G, Fastner G, García Sabrido J, Mattiucci G, Morganti A, Passoni P, Roeder F, D'Agostino G. Intra-operative Radiotherapy in Pancreatic Cancer: Joint análisis of the ISORT Europe experience. Radiotherapy and Oncology 2009;91:54-59.
8. Evidence-Based Management of Pancreatic Malignancy. Surgical Clinics of North America 2010;90(2).
9. Lal A, Christians K, Evans DB. Management of borderline resectable pancreatic cancer. Surg Oncol Clin N Am 2010;19:359-70.
10. De Vita, Hellman, Rosenberg. Cancer. Principles and Practice of Oncology. 8th Edition. Lippincott Williams and Wilkins 2008.
11. Calvo F, Biete A, Pedraza V, Giralte J, de las Heras M. Oncología Radioterápica. Principios, Métodos, Gestión y Práctica Clínica. Ediciones Arán 2010.

12. Willet C, Del Castillo C, Shih H, et al. Long term results of intraoperative electron beam radiation (IOERT) for patients with unresectable pancreatic cancer. *Ann Surg* 2005;241:295.
13. Kokubo M, Nishimura Y, Shibamoto Y, et al. Analysis of the clinical benefit of intraoperative radiotherapy in patients undergoing macroscopically curative resection of pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(4):1081-87.
14. Messick C, Hardacre J, McGee M, et al. Early experience with intraoperative radiotherapy in patients with resected pancreatic adenocarcinoma. *The Am J of Surg* 2008;195:308-12.
15. Ogawa K, Karasawa K, Ito Y, et al. Intraoperative radiotherapy for resected pancreatic cancer: A multi-institutional retrospective analysis of 210 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(3):734-42.
16. Ogawa K, Karasawa K, Ito Y, et al. Intraoperative radiotherapy for unresectable pancreatic cancer: A multi-institutional retrospective analysis of 144 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(1):111-18.
17. Skandarajah A, Lynch A, Mackay J, et al. The role of intraoperative radiotherapy in solid tumors. *Ann Surg Oncol* 2009;16:735-44.
18. Zerbi A, Fossati V, Parolini D, et al. Intraoperative radiation therapy adjuvant to resection in the treatment of pancreatic cancer. *Cancer* 1994;15(12):2930-5.
19. Sindelar W, Kinsella T. Studies of intraoperative radiotherapy in carcinoma of the pancreas. *Ann Oncol* 1999;10:226-30.
20. Fossati V, Cattaneo G, Zerbi A, et al. The role of intraoperative therapy by electron beam and combination of adjuvant chemotherapy and external radiotherapy in carcinoma of the pancreas. *Tumori* 1995;81(1):23-31.

21. Alfieri S, Morganti A, Di Giorgio A, et al. Improved survival and local control alter intraoperative radiation therapy and postoperative radiotherapy: A multivariate analysis of 46 patients undergoing surgery for pancreatic head cancer. *Arch Surg* 2001;136(3):343-47.
22. Ruano-Ravina A, Almazán R, Guedea F. Intraoperative radiotherapy in pancreatic cancer: A systematic review. *Radiat Oncol* 2008;87:318-25.
23. Bachireddy P, Tseng D, Horoschak M, et al. Orthovoltage intraoperative radiation therapy for pancreatic adenocarcinoma. *Radiation Oncology* 2010;5:105.
24. Ozaki H, Kinoshita T, Kosuge T, et al. Effectiveness of multimodality treatment for resectable pancreatic cancer. *Int J pancreatol* 1990;7(1-3)195-200.
25. Simons J, Shah S, Ng S, et al. National complication rates alter pancreatectomy: beyond mere mortality. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1798-805.
26. Grobmyer S, Pieracci F, Allen P, et al. Defining morbidity alter pancreaticoduodenectomy: use a prospective complication grading system. *J Am Coll Surg* 2007;204:356-64.
27. De Oliveira M, Winter J, Shafer M, et al. Assessment of complications alter pancreatic surgery: a novel grading system applied to 633 patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 2006;244:931-9.
28. Spitz R, Abbruzzese J, Lee J, et al. Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 1997;15(3):928-37.
29. Varadhachary G, Wolff R, Crane C, et al. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based

- chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3487-95.
30. Hoffman J, Weese J, Solin L, et al. A pilot study of preoperative chemoradiation for patients with localized adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg* 1995;169(1):71-7.
 31. Hoffman J, Lipsitz S, Pisansky T, et al. Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998;16(1):317-23.
 32. Kaiser M, Ellenberg S. Pancreatic cancer adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985;120:899-903.
 33. Regine W, Winter K, Abrams R, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1019-1026.
 34. Swartz M, Abrams R, Winter J, et al. Adjuvant chemoradiation for adenocarcinoma of the pancreas: the Johns Hopkins experience. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(3 Suppl 1):S82.
 35. Corsini M, Miller R, Haddock M, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic adenocarcinoma: the Mayo Clinic Experience (1975-2005). *J Clin Oncol* 2008;26(21):3511-6.
 36. Artinyan A, Hellan M, Mojica-Manosa P, et al. Improved survival with adjuvant external-beam radiation therapy in lymph node-negative pancreatic cancer. 2007 doi:10.1002/cncr.23134 American Cancer Society Published on line 13 November 2007 in Wiley InterScience.

37. Klinkenbijl J, Jeekel J, Sahmoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil alter curative resection of cancer of the páncreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative Group. *Ann Surg* 1999;230(6):776-84.
38. Neoptolemos J, Stocken D, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy alter resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1200-10.
39. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer. A randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297(3):267-77.
40. Neuhaus P, Riess H, Post S, et al. Oettle Deutsche Krebsgesellschaft (CAO/AIO). CONKO-001: Final results of the randomized , prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). *J Clin Oncol* 2008;26.
41. Neoptolemos J, Buchler M, Stocken D, et al. ESPAC-3(v2): a multicenter, International, open-label, randomized, controlled phase III trial of adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) versus gemcitabine (GEM) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl):18S.
42. Ueno H, Kosuge T, Matsuyama Y, et al. A randomized phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patient with resected pancreatic cancer: Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *Br J Cancer* 2009;101:908-15.
43. Dubois J. Intra-operative radiation therapy in tumors of the digestive tract . *Bull Cancer* 2001 Feb;88(2):155-62.
44. Fabregat J, Busquets J, Peláez N, et al. Surgical treatment of pancreatic Adenocarcinoma using cephalic

duodenopancreatectomy (Part 2). Long term follow up after 204 cases. *Cir Esp* 2010;88(6):374-82.

45. Winter J, Cameron J, Campbell K, et al. 1423 pancreatoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 2006;10(9):1199-210.
46. Greer SE, Pipas JM, Sutton JE, et al. Effect of neoadjuvant therapy on local recurrence after resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2008;206(3):451–7
47. Katz MH, Wang H, Fleming JB, et al. Long-term survival after multidisciplinary management of resected pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16(4):836–47
48. Lowy AM. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2008;12(9):1600–8
49. VanLaethem JL, Mornex F, Azria D, et al. Adjuvant gemcitabine alone versus gemcitabine-based chemoradiation after curative resection for pancreatic cancer: updated results of a randomized EORTC/FFCD/GERCOR phase II study (40013–22012/9203) [abstract 4527]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2009
50. Velanovich V, Kheibek T, Khan M. Relationship of postoperative complications from preoperative biliary stents after pancreaticoduodenectomy. A new cohort analysis and meta-analysis of modern studies. *JOP* 2009;10(1):24–9.
51. Hodul P, Creech S, Pickleman J, et al. The effect of preoperative biliary stenting on postoperative complications after pancreaticoduodenectomy. *Am J Surg* 2003;186(5):420–5
52. Yeung RS, Weese JL, Hoffman JP, et al. Neoadjuvant chemoradiation in pancreatic and duodenal carcinoma. A Phase II Study. *Cancer* 1993;72(7):2124–33.
53. Staley CA, Lee JE, Cleary KR, et al. Preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative

- radiation therapy for adenocarcinoma of the pancreatic head. *Am J Surg* 1996;171(1):118–24.
54. Pisters PW, Abbruzzese JL, Janjan NA, et al. Rapid-fractionation preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1998;16(12):3843–50.
 55. White RR, Tyler DS. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer: the Duke experience. *Surg Oncol Clin N Am* 2004;13(4):675–84.
 56. Mornex F, Girard N, Delperio JR, et al. Radiochemotherapy in the management of pancreatic cancer—part I: neoadjuvant treatment. *Semin Radiat Oncol* 2005;15(4):226–34.
 57. Moutardier V, Magnin V, Turrini O, et al. Assessment of pathologic response after preoperative chemoradiotherapy and surgery in pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(2):437–43.
 58. Talamonti MS, Small W Jr, Mulcahy MF, et al. A multi-institutional phase II trial of preoperative full-dose gemcitabine and concurrent radiation for patients with potentially resectable pancreatic carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2006;13(2):150–8.
 59. Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3496–502.
 60. Katz MH, Pisters PW, Evans DB, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg*. 2008; 206:833–846.
 61. Katz MH, Wang H, Fleming JB, et al. Long-term survival after multidisciplinary management of resected pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009;16(4):836–47.

62. Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: definitions, management, and role of preoperative therapy. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13:1035–1046.
63. Callery MP, Chang KJ, Fishman EK, et al. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009;16(7):1727–33
64. Backlund D, Berlin J, Parikh A. Update on adjuvant trials for pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2010;19:391-409.
65. Kamthan AG, Morris JC, Dalton J, et al. Combined modality therapy for stage II and stage III pancreatic carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15(8):2920–7.
66. Snady H, Bruckner H, Cooperman A, et al. Survival advantage of combined chemoradiotherapy compared with resection as the initial treatment of patients with regional pancreatic carcinoma. An outcomes trial. *Cancer* 2000;89(2):314–27.
67. Kim HJ, Czischke K, Brennan MF, et al. Does neoadjuvant chemoradiation downstage locally advanced pancreatic cancer? *J Gastrointest Surg* 2002;6(5):763–9.
68. Ammori JB, Colletti LM, Zalupski MM, et al. Surgical resection following radiation therapy with concurrent gemcitabine in patients with previously unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2003;7(6):766–72.
69. Aristu J, Canon R, Pardo F, et al. Surgical resection after preoperative chemoradiotherapy benefits selected patients with unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2003;26(1):30–6.
70. Isacoff WH, Bendetti JK, Barstis JJ, et al. Phase II trial of infusional fluorouracil, leucovorin, mitomycin, and dipyridamole

in locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma: SWOG S9700. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1665–9.

71. Allendorf JD, Lauerman M, Bill A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiation for patients with locally unresectable pancreatic adenocarcinoma: feasibility, efficacy, and survival. *J Gastrointest Surg* 2008;12(1):91–100.
72. Golcher H, Brunner T, Grabenbauer G, et al. Preoperative chemoradiation in adenocarcinoma of the pancreas. A single centre experience advocating a new treatment strategy. *Eur J Surg Oncol* 2008;34(7):756–64.
73. Small W, Berlin J, Freedman G, et al. Full-dose gemcitabine with concurrent radiation therapy in patients with nonmetastatic pancreatic cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2008;26(6):942–7.
74. Assifi M, Lu X, Eibl G et al. Neoadjuvant therapy in pancreatic Adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials. *Surgery* 2011;150(3):466-73.
75. Chua T, Saxena A. Preoperative chemoradiation followed by surgical resection for resectable pancreatic cancer: A review of current results. *Surg Onc* 2011;20:161-68.
76. Wong J, Lu D. Staging of pancreatic Adenocarcinoma by Imaging Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1301-8.
77. Bipat S, Phoa S, van Delden O et al. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonante imaging for diagnosis and determining resectability of pancreatic Adenocarcinoma. A meta-Analysis. *J Comput Assist Tomogr* 2005;29:438-445.
78. Maithel S, Maloney S, Winston C, et al. Preoperative CA19-9 and the yield of staging laparoscopy in patients with radiographically resectable pancreatic Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15(12):3512-20.

79. Povoski SP, Karpeh MS Jr, Conlon KC, et al. Association of preoperative biliary drainage with postoperative outcome following pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1999;230:131–42
80. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Do preoperative biliary stents increase postpancreaticoduodenectomy complications? *J Gastrointest Surg* 2000;4:258–67
81. Pisters PW, Hudec WA, Hess KR, et al. Effect of preoperative biliary decompression on pancreaticoduodenectomy-associated morbidity in 300 consecutive patients. *Ann Surg* 2001;234:47–55.
82. Traverso LW, Longmire WP Jr. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978;146:959–62.
83. Traverso LW, Longmire WP Jr. Preservation of the pylorus in pancreaticoduodenectomy: a follow-up evaluation. *Ann Surg* 1980;192:306–10.
84. Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH, et al. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg* 2004;240:738–45.
85. Seiler CA, Wagner M, Bachmann T, et al. Randomized clinical trial of pyloruspreserving duodenopancreatectomy versus classical Whipple resection-long term results. *Br J Surg* 2005;92:547–56.
86. Roder JD, Stein HJ, Huttli W, et al. Pylorus-preserving versus standard pancreatoduodenectomy: an analysis of 110 pancreatic and periampullary carcinomas. *Br J Surg* 1992;79:152–5.

87. Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. *Ann Surg* 1998;228:508–17.
88. Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periaampullary adenocarcinoma—part 3: update on 5-year survival. *J Gastrointest Surg* 2005;9:1191–204.
89. Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, et al. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. *Surgery* 2005;138:618–28.
90. Pawlik TM, Abdalla EK, Barnett CC, et al. Feasibility of a randomized trial of extended lymphadenectomy for pancreatic cancer. *Arch Surg* 2005;140:584–9.
91. Michalski CW, Kleeff J, Wente MN, et al. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 2007;94:265–73.
92. Farnell M, Aranha G, Nimura Y, et al. The role of extended lymphadenectomy for adenocarcinoma of the head of the pancreas: strenght of the evidence. *J Gastrointest Surg* 2008;12(4):651-6.
93. Iqbal N, Lovegrove R, Tilney H, et al. A comparison of pancreaticoduodenectomy with extended

- pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of 1909 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35:79–86
94. Schwarz R, Smith D. Extent of lymph node retrieval and pancreatic cancer survival: information from a large US population database. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:1189–1200
 95. Pawlik T, Gleisner A, Cameron J, et al. Prognostic relevance of lymph node ratio following pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Surgery*. 2007;141:610–618.
 96. Riediger H, Keck T, Wellner U, et al. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:1337–1344.
 97. Fortner JG, Kim DK, Cubilla A, et al. Regional pancreatectomy: en bloc pancreatic, portal vein and lymph node resection. *Ann Surg* 1977;186:42–50.
 98. Tseng JF, Raut CP, Lee JE, et al. Pancreaticoduodenectomy with vascular resection: margin status and survival duration. *J Gastrointest Surg* 2004;8:935–49.
 99. Yekebas EF, Bogoevski D, Cataldegirmen G, et al. En bloc vascular resection for locally advanced pancreatic malignancies infiltrating major blood vessels: perioperative outcome and long-term survival in 136 patients. *Ann Surg* 2008;247:300–9.
 100. Conlon KC, Labow D, Leung D, et al. Prospective randomized clinical trial of the value of intraperitoneal drainage after pancreatic resection. *Ann Surg* 2001;234:487–93.
 101. Reid-Lombardo KM, Farnell MB, Crippa S, et al. Pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy in 1,507 patients: a report from the pancreatic anastomotic leak study group. *J Gastrointest Surg* 2007;11(11):1451-8.
 102. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Does prophylactic octreotide decrease the rates of pancreatic fistula and other

- complications after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized placebo-controlled trial. *Ann Surg* 2000;232:419–29.
103. Suc B, Msika S, Piccinini M, et al. Octreotide in the prevention of intra-abdominal complications following elective pancreatic resection: a prospective, multicenter randomized controlled trial. *Arch Surg* 2004;139:288–94.
104. Lillemoe KD, Cameron JL, Kim MP, et al. Does fibrin glue sealant decrease the rate of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy? Results of a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg* 2004;8:766–72.
105. Ramacciato G, Mercantini P, Petrucciani N, et al. Does portal-superior mesenteric vein invasion still indicate irresectability for pancreatic carcinoma? *Ann Surg Oncol* 2009;16(4):817-25
106. Begg C, Cramer L, Hoskins W, et al. Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. *JAMA* 1998;280:1747–51.
107. Van Heek NT, De Castro SM, van Eijck CH, et al. The need for a prophylactic gastrojejunostomy for unresectable periampullary cancer: a prospective randomized multicenter trial with special focus on assessment of quality of life. *Ann Surg* 2003;238:894–902.
108. Lillemoe KD, Cameron JL, Hardacre JM, et al. Is prophylactic gastrojejunostomy indicated for unresectable periampullary cancer? A prospective randomized trial. *Ann Surg* 1999;230:322–8.
109. Kumar V, Abbas A, Fausto N. *Pathologic Basis of Disease*. Robbins and Cotran. 7^a ed. Elsevier Saunders. 2005.
110. Schnelldorfer T, Sarr M. Alessandro Codivilla and the first pancreatoduodenectomy. *Arch Surg* 2009;144(12):1179-84.

111. Gold D, Goggins M, Modrak D, et al. Detection of early stage pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(11):2786-94
112. Regine W, Winter K, Abrams R, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA* March 5, 2008;299(9):1019e26.
113. Zygogianni G, Kyrgias G, Kouvaris J, et al. Intraoperative radiation therapy on pancreatic cancer patients: a review of the literature. *Minerva Chir* 2011;66(4):361-9.
114. Comas C, Prio, A. Irradiation roentgen preventive intra-abdominale, apres l'intervention chirurgicale dans un cas de cancer de l'uterus. In: *Congres Internationale d'Electrologie*. Barcelona, Spain; 1906, p. 5–14.
115. Fischer, Josef E. *Mastery of Surgery*. Fifth Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2007.
116. Geiger T, Peeper D. Metastasis mechanisms. *Biochimica et Biophysica Acta* 2009;1976:293-308.
117. Townsend C, Beauchamp R, Evers B, Mattox K. *Sabiston Textbook of Surgery. The biological basis of modern surgical practice*. 17th Edition. Elsevier Saunders. 2004.
118. Mahadevan D, Von Hoff D. Tumor-stroma interactions in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mol Cancer Ther* 2007;6(4):1186-97.
119. Hawes RH. Endosonography. In: Hawes RH, Fockens P, editors. *Philadelphia: Saunders Elsevier*; 2006.
120. Owens D, Savides T. Endoscopic ultrasound staging and novel therapeutics for pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2010;19:255-266.

121. Delbeke D, Martin W. PET and PET/CT for pancreatic malignancies. *Surg Oncol Clin N Am* 2010;19:235-354.
122. Hüser N, Michalski C, Schuster T, et al. Systematic review and meta-analysis of prophylactic gastroenterostomy for unresectable advanced pancreatic cancer. *Br J Surg* 2009;96:711-719.
123. Adams R, Allen P. Surgical treatment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer: Expert consensus statement by Evans et al. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1745-1750.
124. Abrams RA, Lowy AM, O'Reilly EM, et al. Combined modality treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009;16(7):1751-6.
125. Appleby LH. The coeliac axis in the expansion of the operation for gastric carcinoma. *Cancer*. 1953;6:704-707.
126. Gagandeep S, Artinyan A, Jabbour N, et al. Extended pancreatectomy with resection of the celiac axis: the modified Appleby operation. *Am J Surg*. 2006;192:330-335.
127. Bockhorn M, Burdelski C, Bogoevski D, et al. Arterial en bloc resection for pancreatic carcinoma [published online ahead of print October 25, 2010]. *Br J Surg*.
128. Boggi U, Del Chiaro M, Croce C, et al. Prognostic implications of tumor invasion or adhesion to peripancreatic vessels in resected pancreatic cancer. *Surgery*. 2009;146:869-881.
129. Sugiura Y, Horio T, Aiko S, et al. Pancreatectomy for pancreatic cancer with reference to combined resection of the vessels, twenty nine year experience by a single surgeon. *Keio J Med*. 2009;58:103-109.
130. Hirano S, Kondo S, Hara T, et al. Distal pancreatectomy with en bloc celiac axis resection for locally advanced pancreatic body cancer: long-term results. *Ann Surg*. 2007;246:46-51.

131. Mollberg N, Rahbari N, Koch M, et al. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer. A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2011;254:882-893.
132. Sadler T. *Medical Embriology*. Langman. 9th edition. Wolters Kluwer. Lippincott. Williams & Wilkins. 2004.
133. Walters D, LaPar D, de Lange E, et al. Pancreas-protocol imaging at high volume center leads to improved preoperative staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011;18(10):2764-2771.
134. Charnsangavej C, Loyer E, Iyer R, Choi H, Kaur H. Tumors of the liver, bile duct and pancreas. *Curr Probl Diagn Radiol* 2000;May/June.
135. Reske S, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the Third German Interdisciplinary Consensus Conference, Onko-PET III. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1707-23.
136. Serrano O, Chaudhry M, Leach S. The rol of PET scanning in pancreatic cancer. *Adv Surg* 2010;44:313-25.
137. Farma J, Santillan A, Melis M, et al. PET/TAC fusion scan enhances CT staging in patients with pancreatic neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2008;15(9):2465-71.
138. Zygogianni G, Kyrgias G, Kouvaris J, et al. Intraoperative radiation therapy on pancreatic cancer patients: a review of the literature. *Minerva Chir* 2011;66(4):361-9.
139. Assifi M, Lu X, Eibl G, et al. Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: A meta-analysis of phase II trials. *Surgery* 2011;150:466-73
140. Jemal A, Siegel R, Xu J et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.

141. Shah B, Smith L, Ullrich F, et al. Discharge disposition after pancreatic resection for malignancy: Analysis of national trends. *HPB (Oxford)* 2012;14(3):201-8.
142. Mayo S, Gilson M, Herman J, et al. Management of patients with pancreatic adenocarcinoma: National trends in patient selection, operative management, and use of adjuvant therapy. *J Am Coll Surg* 2012;214:33-45.
143. Gastrointestinal Tumor Study Group. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1987;59:2006-2010.
144. Hsu C, Herman J, Corsini M, et al. Adjuvant chemoradiation for pancreatic adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. *Ann Surg Oncol*. 2010 Apr;17(4):981-90.
145. Fensterer H et al. Multicenter phase II trial to investigate safety and efficacy of an adjuvant therapy with gemcitabine and cetuximab in patients with R0 or R1 resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(Suppl.):4039.
146. Tempero MA, et al. S100A2 as a prognostic marker in patients receiving adjuvant therapy for pancreatic cancer (PC): A secondary analysis of RTOG 9704. *J Clin Oncol* 2011; 29(Suppl.):4118.
147. Maréchal R et al. Prediction of gemcitabine benefit after curative-intent resection of pancreatic adenocarcinoma using HENT1 and dCK protein expression. *J Clin Oncol* 2011; 29(Suppl.):4024
148. Jaeck D, Boudjema K, Bachellier P, et al. Exéresis pancreatocefálicas: duodenopancreatectomías cefálicas (DPC). *Enciclopedia Médico-Quirúrgica*.

149. Yeo Ch, Cameron J. Pancreatic cancer. *Curr Probl Surg* 1999;36(2):59-152.
150. Angst E, Hiatt J, Gloor B, et al. Laparoscopic surgery for cancer: A systematic review and way forward. *J Am Coll Surg* 2010;211(3):412-423.
151. Kooby D, Gillespie T, Bentrem D, et al. Left-sided pancreatectomy: a multicenter comparison of laparoscopic and open approaches. *Ann Surg* 2008;248(3):438-46.
152. Fernandez-Cruz L, Blanco L, Cosa R, et al. Curative laparoscopic resection for pancreatic neoplasms: a critical analysis from a single institution. *J Gastrointest Surg* 2007;11(12):1607-21.
153. Gagner M, Pomp A. Laparoscopic pancreatic resection: is it worthwhile? *J Gastrointest Surg* 1997;1(1):20-25.
154. Chu C, Kooby D. Laparoscopic surgery for pancreatic tumors. *Surg Oncolo Clin N Am* 2010;19:311-333.
155. Kooby D, Hawkins W, Schmidt M, et al. A multicenter analysis of distal pancreatectomy for adenocarcinoma: Is laparoscopic resection appropriate? *J Am Coll Surg* 2010;5:779-785.
156. Brunner T, Scott-Brown M. The role of radiotherapy in multimodal treatment of pancreatic carcinoma. *Radiation Oncology* 2010;5:64.
157. Stocken D, Büchler M, Dervenis C, et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005;92(8):1372-1381.
158. Khanna A, Walker G, Livingstone A, et al. Is adjuvant 5-FU-based chemoradiotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma beneficial? A meta-analysis of an unanswered question. *J Gastrointest Surg* 2006;10(5):689-697.
159. Pilepich M, Miller H. Preoperative irradiation in carcinoma of the pancreas. *Cancer* 1980;46:1945-1949.

160. Le Scodan R, Mornex F, Partensky C, et al. Histopathological response to preoperative chemoradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma: The French phase II FFCD 9704-SFRO trial. *Am J Clin Oncol* 2008;31:545-552.
161. Moutardier V, Turrini O, Huiart L, et al. A reappraisal of preoperative chemoradiation for localized pancreatic head ductal adenocarcinoma in a 5-year single institution experience. *J Gastrointest Surg* 2004;8:502-510.
162. Calvo F, Matute R, García Sabrido J, et al. Neoadjuvant chemoradiation with tegafur in cancer of the pancreas: Initial analysis of clinical tolerance and outcome. *Am J Clin Oncol* 2004;27:343-349.
163. Joensuu T, Kiviluoto T, Kärkkäinen P, et al. Phase I-II trial of twice weekly gemcitabine and concomitant irradiation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy with extended lymphadenectomy for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:444-452.
164. Jingu K, Tanabe T, Nemoto K, Ariga H, Umezawa R, Ogawa Y, Takeda K, Koto M, Sugawara T, Kubozono M, Shimizu E, Abe K and Yamada S. Intraoperative radiotherapy for pancreatic cancer: 30-year experience in a single institution in Japan. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2012;1:1-5.
165. Pisters PW, Wolff RA, Janjan NA, et al. Preoperative Paclitaxel and concurrent rapid fractionation radiation for resectable pancreatic adenocarcinoma: toxicities, histologic response rates, and event-free outcome. *J Clin Oncol* 2002; 20:2537.
166. Obregón R, García Sabrido J, Calvo F, et al. ¿Es seguro administrar RIO sobre grandes vasos sin complicaciones a largo plazo? XXVII Congreso Nacional de Cirugía. Madrid-España. 2008.

167. Hamilton S, Aaltonen L. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. WHO Classification of Tumours. IARC. IARC Press, Lyon 2000.
168. Gunderson L, Willett C, Calvo F, Harrison L. Intraoperative irradiation. Techniques and Results. Second edition. Humana Press. 2011.
169. Shipley W, Wood W, Tepper J, et al. Intraoperative Electron Beam Irradiation for Patients with Unresectable Pancreatic Carcinoma. *Ann Surg* 1984;200:25-32.
170. Dindo D, Demartines N, Clavien P, et al. Classification of Surgical Complications. A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Ann Surg* 2004;240:205-213.
171. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005;138:8-13.
172. Wente M, Veit J, Bassi C, et al. Postpancreatectomy hemorrhage (PPH)-An International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS) definition. *Surgery* 2007;142:20-25.
173. Wente M, Bassi C, Dervenis C, et al. Delayed gastric emptying (DGE) after pancreatic surgery: A suggested definition by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2007;142:761-768.
174. Abe M, Takahashi M. Intraoperative radiotherapy: The Japanese experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1981;7:863-868.
175. Wood W, Shipley W, Gunderson L, et al. Intraoperative irradiation for unresectable pancreatic carcinoma. *Cancer* 1982;49:1272-1275.

176. Tepper J, Shipley J, Warshaw A, et al. The role of misonidazole combined with intraoperative radiation therapy in the treatment of pancreatic carcinoma. *J Clin Oncol* 1987;5:579-584.
177. Tuckson W, Goldson A, Ashayeri E, et al. Intraoperative radiotherapy for patients with carcinoma of the pancreas. The Howard University Hospital experience. *Ann Surg* 1988;207:648-654.
178. Roldan G, Gunderson L, Nagorney D, et al. External beam versus intraoperative and external beam irradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer* 1988;171:118-125.
179. Manabe T, Baba N, Nonaka A, et al. Combined treatment using radiotherapy for carcinoma of the pancreas involving the adjacent vessels. *Int Surg* 1988;73:153-156.
180. Nishimura A, Sakata S, Iida K, et al. Evaluation of intraoperative radiotherapy for carcinoma of the pancreas: Prognostic factors and survival analyses. *Radiat Med* 1988;6:85-91.
181. Willich N, Denecke H, Krimmel K, et al. The Munich experience in intraoperative irradiation therapy of pancreatic cancer. *Ann Radiol* 1989;32:484-486.
182. Cromack D, Maher M, Hoekstra H, et al. Are complications of intraoperative radiation therapy more frequent than in conventional treatment? *Arch Surg* 1989;124:229-234.
183. Gilly F, Romestaing P, Gerard J, et al. Experience of three years with intra-operative radiation therapy using the Lyon intra-operative device. *Int Surg* 1990;75:84-88.
184. Abe M, Shibamoto Y, Ono K, et al. Intraoperative radiation therapy for carcinoma of the stomach and pancreas. *Front Radiat Ther Oncol* 1991;25:258-269.

185. Calvo F, Santos M, Abuchaibe O, et al. Intraoperative radiotherapy in gastric and pancreatic carcinoma: a European experience. *Front Radiat Ther Oncol* 1991;25:270-273.
186. Dobelbower R, konski A, Merrick H, et al. Intraoperative electron beam radiation therapy for carcinoma of the exocrine pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:113-119.
187. Kojima Y, Kimura T, Yasukawa H, et al. Radiotherapy-centered multimodal treatment of unresectable pancreatic carcinoma. *Int Surg* 1991;76:87-90.
188. Garton G, Gunderson L, Nagorney D, et al. High-dose preoperative external beam and intraoperative irradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:1153-1157
189. Kasperk R, Klever P, Andreopoulos D, et al. Intraoperative radiotherapy for pancreatic carcinoma. *Br J Surg* 1995;82:1259-1261.
190. Mohiuddin M, Regine W, Stevens J, et al. Combined intraoperative radiation and perioperative chemotherapy for unresectable cancers of the pancreas. *J Clin Oncol* 1995;13:2764-8.
191. Shibamoto Y, Manabe T, Baba N, et al. High dose, external beam and intraoperative radiotherapy in the treatment of resectable and unresectable pancreatic cancer. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:605-611.
192. Furuse J, Kinoshita T, Kawashima M, et al. Intraoperative and conformal external-beam radiation therapy with protracted 5-fluorouracil infusion in patients with locally advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2003;97:1346-52.

193. Okamoto A, Matsumoto G, Tsuruta K, et al. Intraoperative radiation therapy for pancreatic adenocarcinoma: the Komagome hospital experience. *Pancreas* 2004;28:296-300.
194. Ihse I, Anderson R, Ask A, et al. Intraoperative radiotherapy for patients with carcinoma of the pancreas. *Pancreatology* 2005;5:438-442.
195. Ma D, Wang X, Kang H, et al. Effect of intraoperative radiotherapy combined with external beam radiotherapy following internal drainage for advanced pancreatic carcinoma. *Worl J Gastroenterol* 2004;10:1669-71.
196. O`Connor J, Sause W, Hazard L, et al. Survival after attempted surgical resection and intraoperative radiation therapy for pancreatic and periampullary adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1060-6.
197. Gotoh M, Monden M, Sakon M, et al. Intraoperative irradiation in resected carcinoma of the pancreas and portal vein. *Arch Surg* 1992;127:1213-1215.
198. Johnstone P, Sindelar W. Patterns of disease recurrence following definitive therapy of adenocarcinoma of the pancreas using surgery and adjuvant radiotherapy: correlations of a clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:831-834.
199. Farrel T, barbot D, Rosato F. Pancreatic resection combined with intraoperative rdation therapy for pancreatic cancer. *Cancer* 1997;226:66-69.
200. Coquard R, Ayzac L, Gilly F, et al. Intraoperative radiotherapy in resected pancreatic cancer: feasibility and results. *Radiother Oncol* 1997;44:271-275.
201. Hiraoka T, Uchino R, Kanemitsu K, et al. Combination of intraoperative radiation with resection of cancer of the pancreas. *Int J Pancreatol* 1990;7:201-207.

202. Reni M, Panucci M, Ferreri A, et al. Effect on local control and survival of electron beam intraoperative irradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:651-658.

XI. APÉNDICE.

Localización de los márgenes positivos en las resecciones R1.

	RIO (26)	NO RIO (88)	TOTAL (114)	p
MUÑÓN PÁNCREAS	6 (23%)	18 (20.5%)	24 (21%)	0.424
VÍA BILIAR	1 (3.8%)	1 (1.1%)	2 (1.8%)	
RETROPERITONEO	3 (11.5%)	4 (4.5%)	7 (6.1%)	
Otros	0 (0%)	4 (4.5%)	4 (3.5%)	
TOTAL MARGEN +	10 (38.5%)	27 (30.7%)	37 (32.5%)	

Preservación pilórica vs estado de márgenes postoperatorios.

Tabla de contingencia

			Positive margin on (1,2,3,4)					Total
			MARGEN NEGATIVO	pancreatic stump	common bile duct	retroperitoneum	other	
Pylorus preserving technique (0,1)	no	Recuento	56	24	2	6	3	91
		% del total	49,1%	21,1%	1,8%	5,3%	2,6%	79,8%
	yes	Recuento	21	0	0	1	1	23
		% del total	18,4%	0,0%	0,0%	0,9%	0,9%	20,2%
Total	Recuento	77	24	2	7	4	114	
	% del total	67,5%	21,1%	1,8%	6,1%	3,5%	100,0%	

p=(0.057)

Preservación pilórica vs morbilidad postoperatoria.

Tabla de contingencia

			postop. course (0=no,1=yes)		Total
			Uncomplicated	Complicated	
Pylorus preserving technique (0,1)	no	Recuento	42	49	91
		% del total	36,8%	43,0%	79,8%
	yes	Recuento	12	11	23
		% del total	10,5%	9,6%	20,2%
Total		Recuento	54	60	114
		% del total	47,4%	52,6%	100,0%

p=(0.646)

Preservación pilórica vs. relaparotomía

Tabla de contingencia

			Re-laparotomy needed (0=no,1=yes)		Total
			no	yes	
Pylorus preserving technique (0,1)	no	Recuento	76	15	91
		% del total	67,3%	13,3%	80,5%
	yes	Recuento	16	6	22
		% del total	14,2%	5,3%	19,5%
Total		Recuento	92	21	113
		% del total	81,4%	18,6%	100,0%

(p=0.239)

Preservación pilórica vs mortalidad operatoria

Tabla de contingencia

			Perioperative death (0=no, 1=yes)		Total
			no	yes	
Pylorus preserving technique (0,1)	no	Recuento	85	6	91
		% del total	75,2%	5,3%	80,5%
	yes	Recuento	21	1	22
		% del total	18,6%	0,9%	19,5%
Total		Recuento	106	7	113
		% del total	93,8%	6,2%	100,0%

(p=1)

RIO vs mortalidad perioperatoria (p=0.649)

Tabla de contingencia

			IORT technique		Total
			No	Yes	
Perioperative death (0=no,1=yes)	no	Recuento	83	23	106
		% dentro de Perioperative death (0=no,1=yes)	78,3%	21,7%	100,0%
		% dentro de IORT technique	94,3%	92,0%	93,8%
		% del total	73,5%	20,4%	93,8%
	yes	Recuento	5	2	7
		% dentro de Perioperative death (0=no,1=yes)	71,4%	28,6%	100,0%
		% dentro de IORT technique	5,7%	8,0%	6,2%
		% del total	4,4%	1,8%	6,2%
Total	Recuento	88	25	113	
	% dentro de Perioperative death (0=no,1=yes)	77,9%	22,1%	100,0%	
	% dentro de IORT technique	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	77,9%	22,1%	100,0%	

RIO vs morbilidad perioperatoria (p=0.268)

Tabla de contingencia

			IORT technique		Total
			No	Yes	
postop. course (0=no, 1=yes)	Uncomplicated	Recuento	39	15	54
		% dentro de postop. course (0=no, 1=yes)	72,2%	27,8%	100,0%
		% dentro de IORT technique	44,3%	57,7%	47,4%
		% del total	34,2%	13,2%	47,4%
	Complicated	Recuento	49	11	60
		% dentro de postop. course (0=no, 1=yes)	81,7%	18,3%	100,0%
		% dentro de IORT technique	55,7%	42,3%	52,6%
		% del total	43,0%	9,6%	52,6%
Total	Recuento	88	26	114	
	% dentro de postop. course (0=no, 1=yes)	77,2%	22,8%	100,0%	
	% dentro de IORT technique	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	77,2%	22,8%	100,0%	

RIO vs invasión perineural (p=0.03)

Tabla de contingencia

			IORT technique		Total
			No	Yes	
Perineural invasion	no	Recuento	31	19	50
		% dentro de Perineural invasion	62,0%	38,0%	100,0%
		% dentro de IORT technique	35,2%	73,1%	43,9%
		% del total	27,2%	16,7%	43,9%
	yes	Recuento	56	7	63
		% dentro de Perineural invasion	88,9%	11,1%	100,0%
		% dentro de IORT technique	63,6%	26,9%	55,3%
		% del total	49,1%	6,1%	55,3%
	desconocido	Recuento	1	0	1
		% dentro de Perineural invasion	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de IORT technique	1,1%	0,0%	0,9%
		% del total	0,9%	0,0%	0,9%
Total	Recuento	88	26	114	
	% dentro de Perineural invasion	77,2%	22,8%	100,0%	
	% dentro de IORT technique	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	77,2%	22,8%	100,0%	

RIO vds invasión vascular (p=0.114)

Tabla de contingencia

			IORT technique		Total
			No	Yes	
Vascular infiltration	no	Recuento	48	19	67
		% dentro de Vascular infiltration	71,6%	28,4%	100,0%
		% dentro de IORT technique	54,5%	73,1%	58,8%
		% del total	42,1%	16,7%	58,8%
	yes	Recuento	40	7	47
		% dentro de Vascular infiltration	85,1%	14,9%	100,0%
		% dentro de IORT technique	45,5%	26,9%	41,2%
		% del total	35,1%	6,1%	41,2%
Total	Recuento	88	26	114	
	% dentro de Vascular infiltration	77,2%	22,8%	100,0%	
	% dentro de IORT technique	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	77,2%	22,8%	100,0%	

RIO vs estado de márgenes pstoperatorios (p=0.424)

Tabla de contingencia

			IORT technique		Total
			No	Yes	
Positive margin on (1,2,3,4)	MARGEN NEGATIVO	Recuento	61	16	77
		% dentro de Positive margin on (1,2,3,4)	79,2%	20,8%	100,0%
		% dentro de IORT technique	69,3%	61,5%	67,5%
		% del total	53,5%	14,0%	67,5%
	pancreatic stump	Recuento	18	6	24
		% dentro de Positive margin on (1,2,3,4)	75,0%	25,0%	100,0%
		% dentro de IORT technique	20,5%	23,1%	21,1%
		% del total	15,8%	5,3%	21,1%
	common bile duct	Recuento	1	1	2
		% dentro de Positive margin on (1,2,3,4)	50,0%	50,0%	100,0%
		% dentro de IORT technique	1,1%	3,8%	1,8%
		% del total	0,9%	0,9%	1,8%
	retroperitoneum	Recuento	4	3	7
		% dentro de Positive margin on (1,2,3,4)	57,1%	42,9%	100,0%
		% dentro de IORT technique	4,5%	11,5%	6,1%
		% del total	3,5%	2,6%	6,1%
	other	Recuento	4	0	4
		% dentro de Positive margin on (1,2,3,4)	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de IORT technique	4,5%	0,0%	3,5%
		% del total	3,5%	0,0%	3,5%
Total	Recuento	88	26	114	
	% dentro de Positive margin on (1,2,3,4)	77,2%	22,8%	100,0%	
	% dentro de IORT technique	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	77,2%	22,8%	100,0%	

RIO vs estadiaje clínico

Tabla de contingencia

			IORT technique		Total
			No	Yes	
c-stage	IA (T1N0M0)	Recuento	15	1	16
		% dentro de c-stage	93,8%	6,2%	100,0%
		% dentro de IORT technique	17,0%	4,0%	14,2%
		% del total	13,3%	0,9%	14,2%
	IB (T2N0M0)	Recuento	32	14	46
		% dentro de c-stage	69,6%	30,4%	100,0%
		% dentro de IORT technique	36,4%	56,0%	40,7%
		% del total	28,3%	12,4%	40,7%
	IIA (T3N0M0)	Recuento	16	5	21
		% dentro de c-stage	76,2%	23,8%	100,0%
		% dentro de IORT technique	18,2%	20,0%	18,6%
		% del total	14,2%	4,4%	18,6%
	IIB (T1-3N1M0)	Recuento	14	3	17
		% dentro de c-stage	82,4%	17,6%	100,0%
		% dentro de IORT technique	15,9%	12,0%	15,0%
		% del total	12,4%	2,7%	15,0%
	III (T4)	Recuento	9	2	11
		% dentro de c-stage	81,8%	18,2%	100,0%
		% dentro de IORT technique	10,2%	8,0%	9,7%
		% del total	8,0%	1,8%	9,7%
	IV (M1)	Recuento	2	0	2
		% dentro de c-stage	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de IORT technique	2,3%	0,0%	1,8%
		% del total	1,8%	0,0%	1,8%
	Total	Recuento	88	25	113
		% dentro de c-stage	77,9%	22,1%	100,0%
		% dentro de IORT technique	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	77,9%	22,1%	100,0%

(p=0.406)

ANÁLISIS POR SUBGRUPOS DE RECIDIVA LOCAL.

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
IORTtechnique	-3,545	1,658	4,573	1	,032	,029	,001	,744

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
IORTtechnique	-12,800	147,677	,008	1	,931	,000	,000	1,394E+120
NEOADYUVANCIA	,340	1,024	,110	1	,740	1,404	,189	10,456

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
IORTtechnique	-12,570	150,412	,007	1	,933	,000	,000	3,732E+122
RADIOTERAPIAADIYUVA NT	,123	,366	,113	1	,737	1,131	,552	2,316

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
IORTtechnique	-13,538	252,395	,003	1	,957	,000	,000	9,111E+208
ADJUVANTCT0no1yes	,365	,370	,972	1	,324	1,440	,698	2,973

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
IORTtechnique	-12,615	148,670	,007	1	,932	,000	,000	1,174E+121
MICRO	,364	,383	,903	1	,342	1,439	,679	3,046

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
IORTtechnique	-12,541	148,874	,007	1	,933	,000	,000	1,884E+121
PN	,053	,328	,026	1	,871	1,055	,554	2,007

ANÁLISIS POR SUBGRUPOS DE LA SUPERVIVENCIA.

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
IORTtechnique	-,229	,270	,724	1	,395	,795	,469	1,349

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
IORTtechnique	,053	,387	,019	1	,890	1,055	,494	2,252
NEOADYUVANCIA	-,399	,456	,765	1	,382	,671	,275	1,639

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
IORTtechnique	-,177	,273	,418	1	,518	,838	,491	1,432
RADIOTERAPIAADYUVANT	-,022	,247	,008	1	,929	,978	,603	1,588

Variables en la ecuación

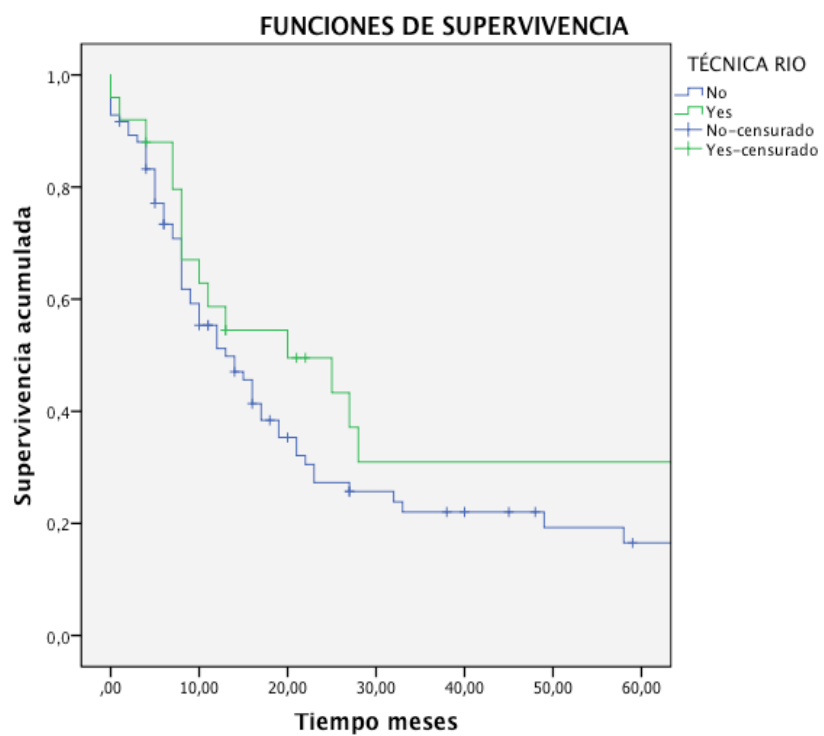
	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
IORTtechnique	-,281	,295	,911	1	,340	,755	,424	1,345
ADJUVANTCT0no1yes	-,161	,256	,395	1	,530	,851	,516	1,406

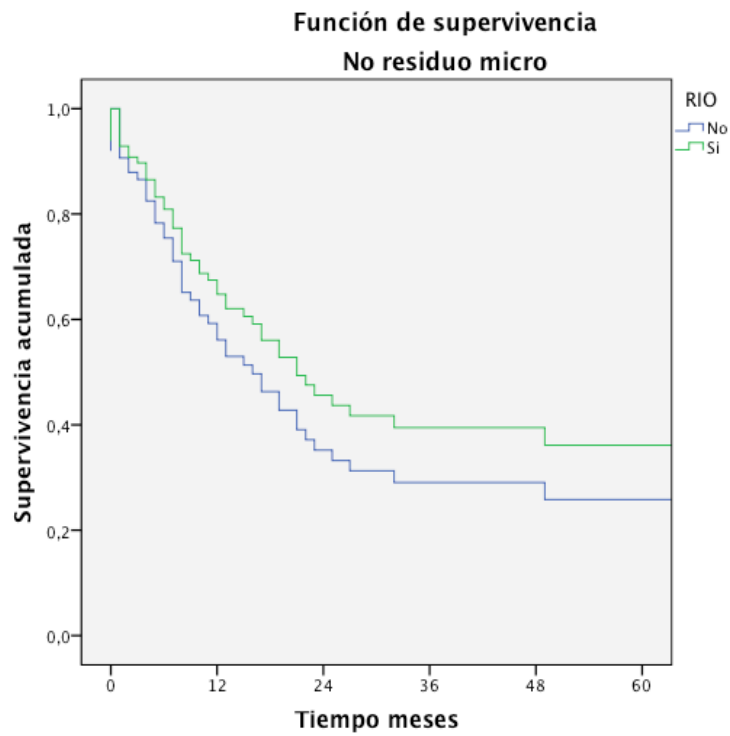
Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
IORTechnique	-,299	,272	1,213	1	,271	,741	,435	1,263
MICRO	,478	,240	3,962	1	,047	1,613	1,007	2,582

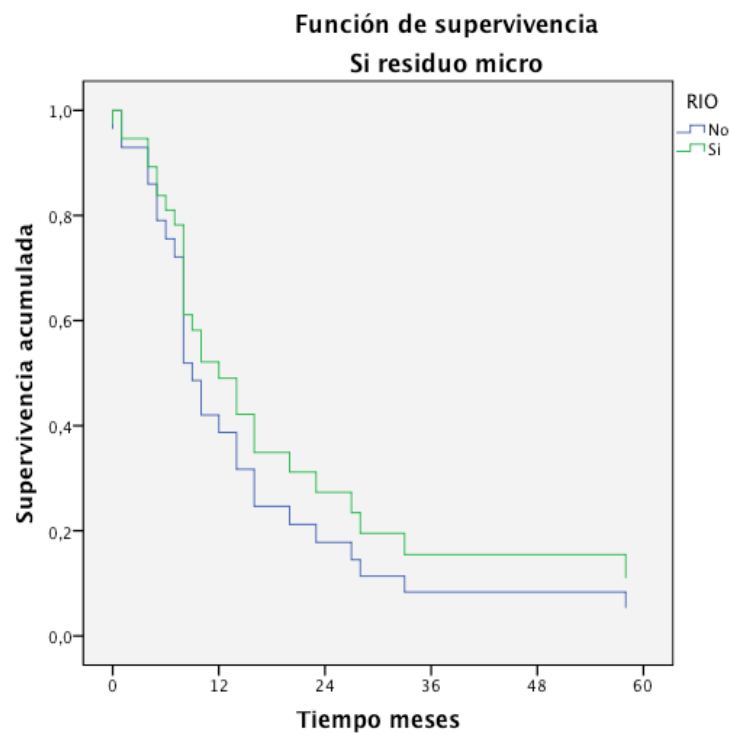
Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
IORTechnique	-,147	,289	,258	1	,612	,863	,490	1,522
PN	,184	,227	,658	1	,417	1,202	,771	1,875

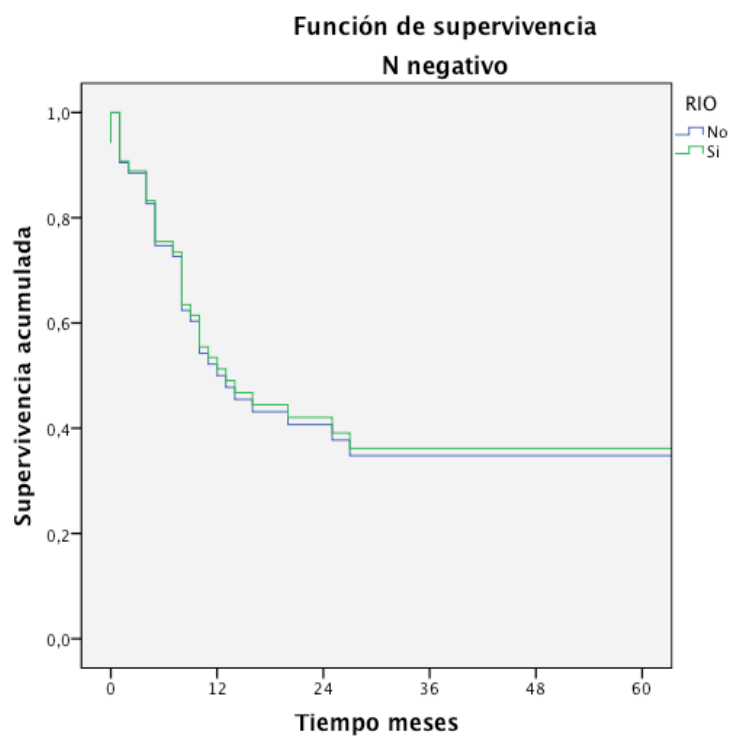




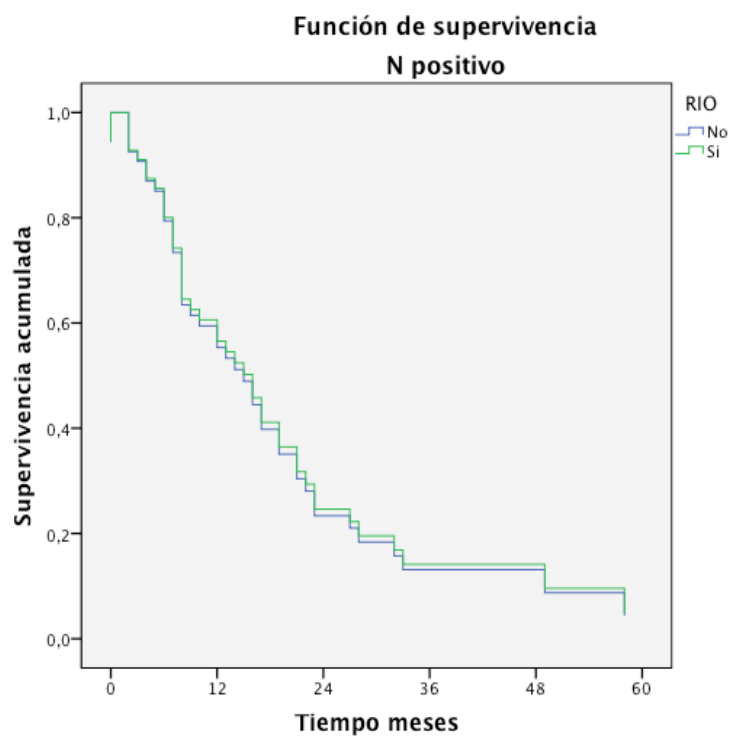
Supervivencia: Análisis bivariable Noresiduo micro y RIO.



Supervivencia: Análisis bivariable Si residuo micro y RIO.



Supervivencia: Análisis bivariable N negativo y RIO.



Supervivencia: Análisis bivariable N positivo y RIO.